



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I628188 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101103140

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 31 日

(51)Int. Cl. : C07J63/00 (2006.01)

A61K31/56 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/31 美國

61/437,893

(71)申請人：英商 V I I V 醫療保健英國 (NO. 4) 有限公司 (英國) VIIV HEALTHCARE UK
(NO.4) LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：里圭洛 藍恩 艾立西亞 REGUEIRO-REN, ALICIA (ES)；劉崢 LIU, ZHENG
(US)；史威朶斯基 傑卡布 SWIDORSKI, JACOB (US)；辛尼 SIN, NY (US)；凡
納伯 布萊恩 李 VENABLES, BRIAN LEE (US)；席辛元 SIT, SING-YUEN
(US)；陳彥 CHEN, YAN (US)；陳潔 CHEN, JIE (CN)；明威 尼可拉斯 A
MEANWELL, NICHOLAS A. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2011/0015196A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 602 頁

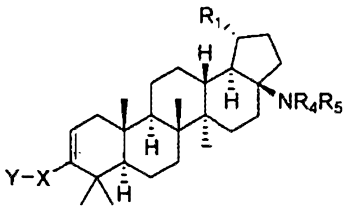
(54)名稱

具有 HIV 成熟抑制活性之 C-17 及 C-3 經修飾之三萜類化合物

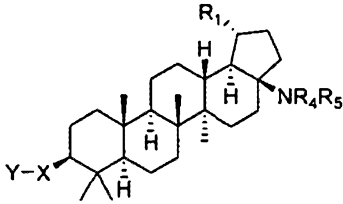
C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY

(57)摘要

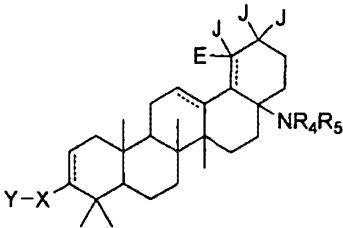
本發明係關於具有藥物及生物作用性質的化合物、其醫藥組合物及使用方法。特定言之，提供具有獨特抗病毒活性之 C-17 及 C-3 經修飾三萜類化合物作為 HIV 成熟抑制劑，如由式 I、式 II 及式 III 之化合物所表示：



式 I ；



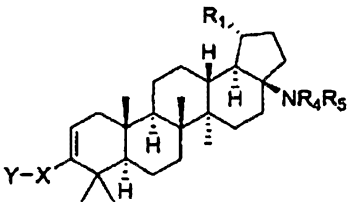
式 II ； 及



式 III 。

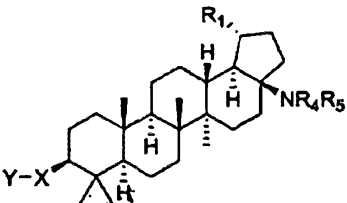
此等化合物適用於治療 HIV 及 AIDS 。

Compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and methods of use are set forth. In particular, C-17 and C-3 modified triterpenoids that possess unique antiviral activity are provided as HIV maturation inhibitors, as represented by compounds of Formulas I, II and III:



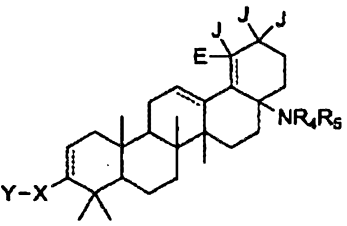
Formula I

;



Formula II

; and



Formula III

These compounds are useful for the treatment of HIV and AIDS.

特徵化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用於對抗HIV之新穎化合物，且更特定言之，係關於適用作HIV成熟抑制劑的衍生自樺木酸之化合物及結構上相關之其他化合物，及含有其之醫藥組合物，以及其製備方法。

相關申請案之交叉引用

本專利申請案主張2011年1月31日申請之美國臨時專利申請案第61/437,893號之權益。

【先前技術】

HIV-1(人類免疫缺乏病毒1)感染仍然是一個主要醫學問題，2010年底全世界估計有4500至5000萬人感染。HIV及AIDS(後天免疫缺乏症候群)之病例數目快速上升。2005年，報導約500萬例新感染，且310萬人死於AIDS。用於治療HIV之現有藥物包括核苷反轉錄酶(RT)抑制劑或已批准之單一丸劑組合：齊多夫定(zidovudine)(或AZT或Retrovir[®])、去羥肌苷(didanosine)(或Videx[®])、司他夫定(stavudine)(或Zerit[®])、拉米夫定(lamivudine)(或3TC或Epivir[®])、紮西他濱(zalcitabine)(或DDC或Hivid[®])、阿巴卡韋丁二酸鹽(abacavir succinate)(或Ziagen[®])、泰諾福韋酯反丁烯二酸鹽(Tenofovir disoproxil fumarate salt)(或Viread[®])、恩曲他濱(emtricitabine)(或FTC-Emtriva[®])、Combivir[®](含有-3TC加AZT)、Trizivir[®](含有阿巴卡韋、拉米夫定及齊多夫定)、Epzicom[®](含有阿巴卡韋及拉米夫

定)、Truvada[®](含有 Viread[®]及 Emtriva[®])；非核苷反轉錄酶抑制劑：奈韋拉平(nevirapine)(或 Viramune[®])、地拉韋啉(delavirdine)(或 Rescriptor[®])及依發韋侖(efavirenz)(或 Sustiva[®])、Atripla[®](Truvada[®]+Sustiva[®])，及依曲韋林(etravirine)；及肽模擬蛋白酶抑制劑或已批准調配物：沙奎那韋(saquinavir)、茚地那韋(indinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、洛匹那韋(lopinavir)、Kaletra[®](洛匹那韋及利托那韋)、地瑞那韋(darunavir)、阿扎那韋(atazanavir)(Reyataz[®])及替拉那韋(tipranavir)(Aptivus[®])及科比思特(cobicistat)；及整合酶抑制劑，諸如雷特格韋(raltegravir)(Isentress[®])；及進入抑制劑，諸如恩夫韋地(enfuvirtide)(T-20)(Fuzeon[®])及馬拉韋羅(maraviroc)(Selzentry[®])。

此等藥物中之每一者在單獨使用時僅能夠短暫地限制病毒複製。然而，當組合使用時，此等藥物對病毒敗血症及疾病進展具有深遠影響。實際上，最近已記錄AIDS患者之死亡率由於廣泛應用組合療法而顯著降低。然而，儘管此等結果令人印象深刻，但組合藥物療法最終可能對30%至50%患者無效。藥物效能不足、不順應性、組織滲透受限制及藥物在某些細胞類型內之特異性限制(例如大部分核苷類似物在靜止細胞中不能磷酸化)可能造成無法完全抑制敏感性病毒。此外，當存在次於最佳藥物濃度時，HIV-1的高複製率及快速轉換與頻繁併入之突變組合會導致出現抗藥性變異體及治療失敗。因此，需要展現獨特抗

性模式及有利藥物動力學以及安全型態的新穎抗HIV劑，以提供更多治療選擇。改良型HIV融合抑制劑及HIV進入輔助受體拮抗劑為許多研究人員正在進一步研究之新類別抗HIV劑的兩個實例。

HIV吸附抑制劑為結合於HIV表面醣蛋白gp120且干擾表面蛋白gp120與宿主細胞受體CD4之相互作用的另一亞類抗病毒化合物。因而，其在HIV生命週期之初期防止HIV吸附於人類CD4 T細胞且阻斷HIV複製。已努力改良HIV吸附抑制劑之性質，以獲得具有最大效用及效力的化合物作為抗病毒劑。詳言之，US 7,354,924及US 2005/0209246說明HIV吸附抑制劑。

另一類用於治療HIV之新興化合物稱為HIV成熟抑制劑。成熟是HIV複製或HIV生命週期中多達10個或10個以上步驟的最後一個，在該步驟中HIV因最終導致衣殼(CA)蛋白釋放之gag蛋白中之由若干HIV蛋白酶介導之裂解事件而變得具有感染性。成熟抑制劑防止HIV衣殼適當組裝及成熟、防止形成保護性外被、或防止出現於人類細胞中。相反，產生無感染性病毒，從而防止隨後之HIV感染週期。

現已顯示樺木酸之某些衍生物展現作為HIV成熟抑制劑之有效抗HIV活性。舉例而言，US 7,365,221揭示單醯化樺木醇及二氫樺木醇衍生物及其作為抗HIV劑之用途。如'221參考文獻中所論述，用某些經取代之醯基(諸如3',3'-二甲基戊二醯基及3',3'-二甲基丁二醯基)使樺木酸(1)發生

酯化可產生具有增強活性之衍生物(Kashiwada, Y.等人, J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996))。美國專利第5,679,828號中亦描述作為有效抗HIV劑之醯化樺木酸及二氫樺木酸衍生物。用丁二酸使樺木醇之3碳上之羥基發生酯化亦產生能夠抑制HIV-1活性的化合物(Pokrovskii, A. G.等人, Gos. Nauchnyi Tsentr Virusol. Biotekhnol. 「Vector」 9:485-491 (2001))。

提及以衍生自樺木酸之化合物治療HIV感染之用途的其他參考文獻包括US 2005/0239748及US 2008/0207573以及WO 2006/053255、WO 2009/100532及WO 2011/007230。

已在研發中之一種HIV成熟化合物已作為貝韋立馬(Bevirimat)或PA-457得到鑑定, 其化學式為 $C_{36}H_{56}O_6$ 且IUPAC名為3 β -(3-羧基-3-甲基-丁醯氧基)羽扇-20(29)-烯-28-酸(3 β -(3-carboxy-3-methyl-butanoyloxy) lup-20(29)-en-28-oic acid)。

本文亦參考Bristol-Myers Squibb於2011年6月2日申請之名為「MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」之申請案USSN 13/151,706及2011年6月2日申請之名為「C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」之申請案USSN 13/151,722。亦參考2011年1月31日申請之名為「C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS」之申請案USSN 61/437,870。

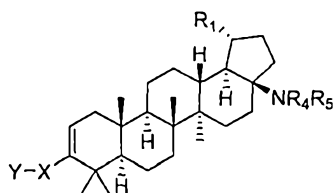
此項技術中現在需要適用作HIV成熟抑制劑之新穎化合物以及含有此等化合物之新穎醫藥組合物。

【發明內容】

本發明提供以下式I、式II及式III之化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、其醫藥調配物及其在罹患或易感染諸如HIV之病毒之患者中的用途。式I至式III之化合物為有效抗病毒劑，尤其作為HIV抑制劑。其適用於治療HIV及AIDS。

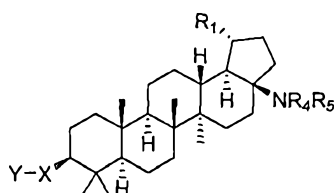
本發明之一個實施例係針對一種化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，係選自以下之群：

式I化合物



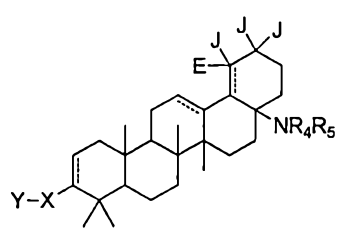
式 I ;

式II化合物



式 II ; 及

式 III 化合物



式 III ;

其中 R₁ 為異丙烯基或異丙基；

J 及 E 為 -H 或 -CH₃，且當存在雙鍵時，E 不存在；

X 為經 A 取代之苯基或雜芳基環，其中 A 為至少一個選自 -H、-鹵基、-羥基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基及 -COOR₂ 之群的成員；

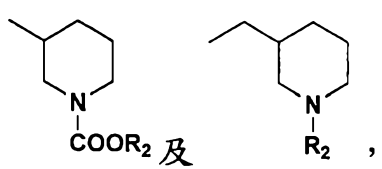
R₂ 為 -H、-C₁₋₆烷基、-經烷基取代之 C₁₋₆烷基或 -經芳基取代之 C₁₋₆烷基；

Y 係選自以下之群：-COOR₂、-C(O)NR₂SO₂R₃、-C(O)NHSO₂NR₂R₂、-NR₂SO₂R₂、-SO₂NR₂R₂、-C₃₋₆環烷基-COOR₂、-C₂₋₆烯基-COOR₂、-C₂₋₆炔基-COOR₂、-C₁₋₆烷基-COOR₂、-NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂、-SO₂NR₂C(O)R₂、-四唑及 -CONHOH；

其中 n=1 至 6；

R₃ 為 -C₁₋₆烷基或 -經烷基取代之 C₁₋₆烷基；

R₄ 係選自以下之群：-H、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(OR₃)₂-C₃₋₆環烷基、-經取代之 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基、-C₁₋₆烷基-Q₁、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-Q₁、芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、-COR₆、-COCOR₆、-SO₂R₇、-SO₂NR₂R₂、

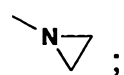


其中 Q_1 係選自以下之群：雜芳基、經取代之雜芳基、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ 及 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ ；

R_5 係選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{經 C}_{1-6}$ 烷基取代之烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COR}_6$ 、 $-\text{COCOR}_6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ ；

其限制條件為 R_4 或 R_5 中僅一者可選自以下之群： $-\text{COR}_6$ 、 $-\text{COCOR}_6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ ；

或 R_4 及 R_5 與相鄰 N 一起形成



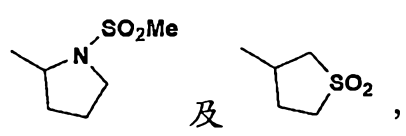
R_6 係選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經 C}_{1-6}$ 烷基取代之烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{經取代之 C}_{3-6}$ 環烷基 $-\text{Q}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{Q}_2$ 、 $-\text{經 C}_{1-6}$ 烷基取代之烷基 $-\text{Q}_2$ 、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基 $-\text{Q}_2$ 、芳基 $-\text{Q}_2$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 及 $-\text{OR}_{15}$ ；

其中 Q_2 係選自以下之群：芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 SO_2R_7 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_3$ 及 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ ；

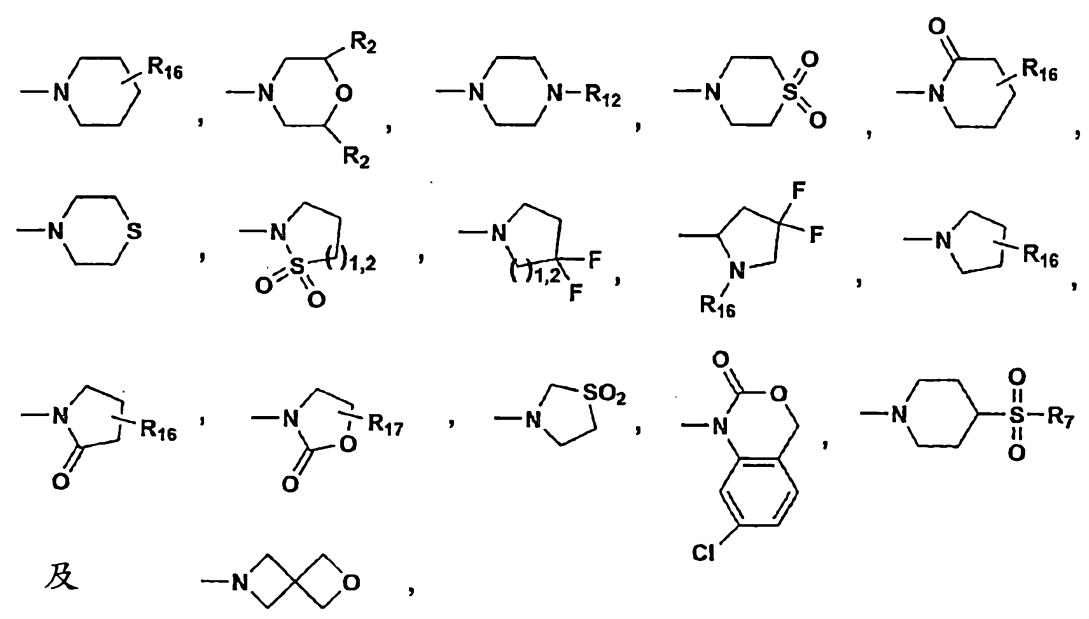
R_7 係選自以下之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經取代之 C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、芳基及雜芳基；

R_8 及 R_9 係獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經取代之 C}_{1-6}$ 烷基、芳基、雜芳基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{Q}_2$ 及 $-\text{COOR}_3$ ，

且 R_8 及 R_9 亦可獨立地選自以下之群：

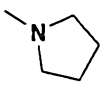


或 R₈及 R₉與相鄰 N一起形成選自以下之群的環：



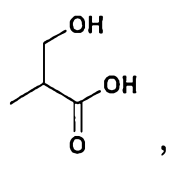
其限制條件為 R₈或 R₉中僅一者可為 -COOR₃；

R₁₀及 R₁₁係獨立地選自以下之群： -H、 -C₁₋₆烷基、 -經取代之 C₁₋₆烷基及 -C₃₋₆環烷基；

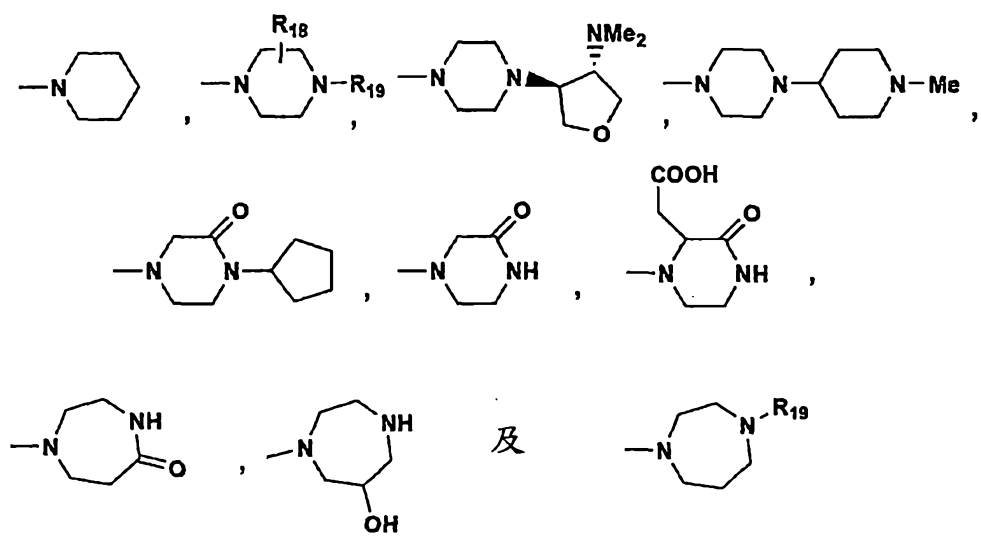
或 R₁₀及 R₁₁與相鄰 N一起形成諸如  之環；

R₁₂係選自以下之群： -C₁₋₆烷基、 -C₁₋₆烷基 -OH、 -C₁₋₆烷基、 -經取代之 C₁₋₆烷基、 -C₃₋₆環烷基、 -COR₇、 -COONR₂₂R₂₃、 -SOR₇及 -SONR₂₄R₂₅；

R₁₃及 R₁₄係獨立地選自以下之群： -H、 -C₁₋₆烷基、 -C₃₋₆環烷基、 -經取代之 C₁₋₆烷基、 -C₁₋₆烷基 -Q₃、 -C₁₋₆烷基 -C₃₋₆環烷基 -Q₃、 經取代之 C₁₋₆烷基 -Q₃及



或 R_{13} 及 R_{14} 與相鄰 N 一起形成選自以下之群的環：



Q_3 係選自以下之群：雜芳基、經取代之雜芳基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-CONR_2R_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OR_2$ 及 $-SO_2R_3$ ；

R_{15} 係選自以下之群： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_3 、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 環烷基- Q_3 及 -經取代之 C_{1-6} 烷基- Q_3 ；

R_{16} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_2R_2$ 及 $-COOR_3$ ；

R_{17} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOR_3$ 及 芳基；

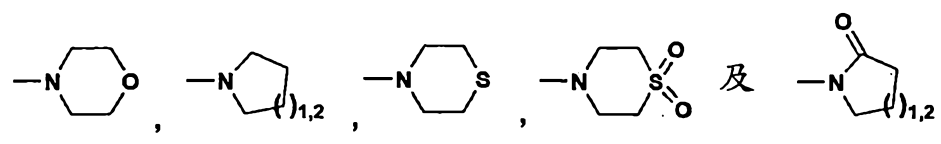
R_{18} 係選自以下之群： $-COOR_2$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基- $COOR_2$ ；

R_{19} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_4 、 $-COR_3$ 、 $-COOR_3$ ，

其中 Q_4 係選自以下之群： $-NR_2R_2$ 及 $-OR_2$ ；

R_{20} 及 R_{21} 係獨立地選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基- OR_2 及 $-COR_3$ ，

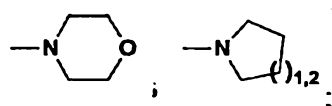
或 R_{20} 及 R_{21} 與相鄰 N 一起形成選自以下之群的環：



其限制條件為 R_{20} 或 R_{21} 中僅一者可為 $-\text{COR}_3$ ；

R_{22} 及 R_{23} 係獨立地選自以下之群：H、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 環烷基，

或 R_{22} 及 R_{23} 與相鄰N一起形成選自以下之群的環：



R_{24} 及 R_{25} 係獨立地選自以下之群：H、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- Q_5 、 $-\text{C}_{1-6}$ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基，

且 Q_5 係選自鹵素及 SO_2R_3 之群。

在另一實施例中，提供一種治療感染病毒之哺乳動物的方法，尤其是其中該病毒為HIV，該方法包含向該哺乳動物投與抗病毒有效量之選自以上式I化合物、式II化合物、式III化合物之群的化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。式I化合物、式II化合物及/或式III化合物可視情況與抗病毒有效量之選自由以下組成之群的另一AIDS治療劑組合投藥：(a) AIDS抗病毒劑；(b) 抗感染劑；(c) 免疫調節劑；及(d) 其他HIV進入抑制劑。

本發明之另一實施例為一種醫藥組合物，其包含抗病毒有效量之選自式I化合物、式II化合物及式III化合物之群的化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及稀釋劑；且視情況與抗病毒有效量之選自由以下組成之群的另一

一 AIDS 治療劑組合：(a) AIDS 抗病毒劑；(b) 抗感染劑；(c) 免疫調節劑；及 (d) 其他 HIV 進入抑制劑。

在本發明之另一實施例中，提供一或多種製造本文之式 I 化合物、式 II 化合物及式 III 化合物之方法。

本文亦提供適用於製造本文之式 I 化合物、式 II 化合物及式 III 化合物之中間化合物。

本發明係針對此等以及下文所述之其他重要目標。

【實施方式】

由於本發明化合物可能具有不對稱中心且因此以非對映異構體與對映異構體之混合物形式存在，因此除其混合物以外，本發明亦包括式 I 化合物、式 II 化合物及式 III 化合物之個別非對映異構形式及對映異構形式。

定義

除非在本申請案之別處另外特定闡述，否則一或多個以下術語可用於本文中且應具有以下含義：

「H」係指氫，包括其同位素，諸如氘。

如本文及申請專利範圍中所使用之術語「C₁₋₆烷基」(除非另外規定)意謂直鏈或分支鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基及其類似基團。

「C₁-C₄氟烷基」係指經F取代之C₁-C₄烷基，其中至少一個H原子被F原子取代，且各H原子可獨立地被F原子取代；

「鹵素」係指氯、溴、碘或氟。

「芳基」或「Ar」基團係指具有完全共軛之 π 電子系統的全碳單環或稠環多環(亦即共用一對相鄰碳原子的環)基團。芳基之實例為但不限於苯基、萘基及蒽基。芳基可經取代或未經取代。取代時，取代基較佳為選自以下之一或多者：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環基氧基、硫羥基、硫代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環基氧基、氰基、鹵素、硝基、羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲基、脲基、胺基及 $-NR^xR^y$ (其中 R^x 及 R^y 係獨立地選自由氫、烷基、環烷基、芳基、羰基、C-羧基、磺醯基、三鹵甲基組成之群)，及組合而成之5員或6員雜脂環。

如本文所使用，「雜芳基」係指環中具有一或多個選自由氮、氧及硫組成之群的原子且另外具有完全共軛之 π 電子系統的單環或稠環(亦即共用一對相鄰原子的環)基團。除非另外指示，否則雜芳基可於雜芳基內之碳或氮原子處連接。應注意，如此項技術中已知，若母體雜芳基之N-氧化物在化學上可行，則術語雜芳基意欲涵蓋該N-氧化物。雜芳基之實例為但不限於呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡咯基、哌喃基、四氫哌喃基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、呋唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑

基、吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、二嗪基、吡嗪、三嗪基、四嗪基及四唑基。取代時，取代基較佳為選自以下中之一或多者：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環基氧基、硫代烷氧基、硫羥基、硫代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環基氧基、氰基、鹵素、硝基、羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲基、脲基、胺基及 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 係如上文所定義。

如本文所使用，「雜脂環」基團係指環中具有一或多個選自由氮、氧及硫組成之群的原子的單環或稠環基團。各環係選自提供穩定鍵排列之環且不意欲涵蓋不存在之系統。該等環亦可具有一或多個雙鍵。然而，該等環不具有完全共軛之 π 電子系統。雜脂環基之實例為但不限於吡啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、噻唑啶基、3-吡咯啶-1-基、嗎啉基、硫代嗎啉基及四氫哌喃基。取代時，取代基較佳為選自以下中之一或多者：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環基氧基、硫羥基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環基氧基、氰基、鹵素、硝基、羰基、硫代羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲磺醯胺基、三鹵甲磺醯基、矽烷基、甲脞基、胍基、

脲基、膦醯基、胺基及 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 係如上文所定義。

「烷基」係指飽和脂族烴，包括直鏈及分支鏈基團。烷基較佳具有1至20個碳原子(每當本文陳述數值範圍(例如「1至20」)時，其意謂該基團(在此情況下為烷基)可含有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，至多且包括20個碳原子)。更佳地，其為具有1至10個碳原子之中等尺寸烷基。最佳地，其為具有1至4個碳原子的低級烷基。烷基可經取代或未經取代。取代時，取代基較佳為個別選自以下之一或多者：三鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環基氧基、硫羥基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環基氧基、氰基、鹵基、硝基、羰基、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲磺醯胺基、三鹵甲磺醯基，及組合而成之5員或6員雜脂環。

「環烷基」係指其中一或多個環不具有完全共軛之 π 電子系統的全碳單環或稠環(亦即共用一對相鄰碳原子的環)基團。環烷基之實例為但不限於環丙烷、環丁烷、環戊烷、環戊烯、環己烷、環己烯、環庚烷、環庚烯及金剛烷。環烷基可經取代或未經取代。取代時，取代基較佳為個別選自以下之一或多者：烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環基氧基、

硫羥基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、硫代雜芳氧基、硫代雜脂環基氧基、氰基、鹵基、硝基、羰基、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞磺醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲磺醯胺基、三鹵甲磺醯基、矽烷基、甲脞基、胍基、脲基、膦醯基、胺基及 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 如上文所定義。

如本文所定義，「烯基」係指具有至少兩個碳原子及至少一個碳碳雙鍵之烷基。

如本文所定義，「炔基」係指具有至少兩個碳原子及至少一個碳碳參鍵之烷基。

「羥基」係指 $-OH$ 基團。

如本文所定義，「烷氧基」係指 $-O-$ 烷基及 $-O-$ 環烷基。

如本文所定義，「芳氧基」係指 $-O-$ 芳基及 $-O-$ 雜芳基。

「雜芳氧基」係指雜芳基 $-O-$ 基團，其中雜芳基如本文所定義。

「雜脂環基氧基」係指雜脂環 $-O-$ 基團，其中雜脂環如本文所定義。

「硫羥基」係指 $-SH$ 基團。

如本文所定義，「硫代烷氧基」係指 $-S-$ 烷基及 $-S-$ 環烷基。

如本文所定義，「硫代芳氧基」係指 $-S-$ 芳基及 $-S-$ 雜芳基。

「硫代雜芳氧基」係指雜芳基 $-S-$ 基團，其中雜芳基如

本文所定義。

「硫代雜脂環基氧基」係指雜脂環-S-基團，其中雜脂環如本文所定義。

「羰基」係指 $-C(=O)-R''$ 基團，其中 R'' 係選自由氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環基(經由環碳鍵結)組成之群，各自如本文所定義。

「醛」基係指 R'' 為氫的羰基。

「硫代羰基」係指 $-C(=S)-R''$ 基團，其中 R'' 如本文所定義。

「酮基」係指 $-CC(=O)C-$ 基團，其中處於 $C=O$ 任一側或兩側之碳可能為烷基、環烷基、芳基或者雜芳基或雜脂環基之碳。

「三鹵甲烷羰基」係指 $Z_3CC(=O)-$ 基團，其中該 Z 為鹵素。

「C-羧基」係指 $-C(=O)O-R''$ 基團，其中 R'' 如本文所定義。

「O-羧基」係指 $R''C(-O)O-$ 基團，其中 R'' 如本文所定義。

「羧酸」基團係指 C-羧基，其中 R'' 為氫。

「三鹵甲基」係指 $-CZ_3$ 基團，其中 Z 為如本文所定義之鹵素基團。

「三鹵甲磺醯基」係指 $Z_3CS(=O)_2-$ 基團，其中 Z 如上文所定義。

「三鹵甲磺醯胺基」係指 $Z_3CS(=O)_2NR^x$ -基團，其中 Z 如上文所定義，且 R^x 為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「亞磺醯基」係指 $-S(=O)-R''$ 基團，其中 R'' 為 (C_{1-6}) 烷基。

「磺醯基」係指 $-S(=O)_2R''$ 基團，其中 R'' 為 (C_{1-6}) 烷基。

「S-磺醯胺基」係指 $-S(=O)_2NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「N-磺醯胺基」係指 $R''S(=O)_2NR_x$ -基團，其中 R_x 為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「O-胺甲醯基」係指 $-OC(=O)NR^xR^y$ 基團，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「N-胺甲醯基」係指 $R^xOC(=O)NR^y$ 基團，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「O-硫代胺甲醯基」係指 $-OC(=S)NR^xR^y$ 基團，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「N-硫代胺甲醯基」係指 $R^xOC(=S)NR^y$ -基團，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「胺基」係指 $-NH_2$ 基團。

「C-醯胺基」係指 $-C(=O)NR^xR^y$ 基團，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「C-硫代醯胺基」係指 $-C(=S)NR^xR^y$ 基團，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「N-醯胺基」係指 $R^xC(=O)NR^y$ -基團，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「脲基」係指 $\text{-NR}^x\text{C(=O)NR}^y\text{R}^{y2}$ 基團，其中 R^x 、 R^y 及 R^{y2} 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「胍基」係指 $\text{-R}^x\text{NC(=N)NR}^y\text{R}^{y2}$ 基團，其中 R^x 、 R^y 及 R^{y2} 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「甲脞基」係指 $\text{R}^x\text{R}^y\text{NC(=N)-}$ 基團，其中 R^x 及 R^y 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

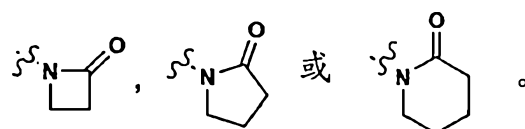
「氰基」係指 -CN 基團。

「矽烷基」係指 $\text{-Si(R}''\text{)}_3$ ，其中 R'' 為 (C_{1-6}) 烷基或苯基。

「磷醯基」係指 $\text{P(=O)(OR}^x\text{)}_2$ ，其中 R^x 為 (C_{1-6}) 烷基。

「胼基」係指 $\text{-NR}^x\text{NR}^y\text{R}^{y2}$ 基團，其中 R^x 、 R^y 及 R^{y2} 獨立地為 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

「4員、5員或6員環環狀N-內醯胺」基團係指



任何兩個相鄰 R 基團可組合形成稠合至最初帶有該等 R 基團之環的另一芳基、環烷基、雜芳基或雜環。

此項技術中已知雜芳基系統中之氮原子可「參與雜芳基環雙鍵」，且此係指包含 5 員環雜芳基之兩個互變異構結構中之雙鍵形式。由此指示氮是否可經取代，如此項技術中之化學工作者所充分瞭解。本發明之揭示內容及申請專利範圍係基於已知的一般化學鍵結原理。應瞭解，申請專利範圍不涵蓋基於文獻已知不穩定或不能存在的結構。

本文所揭示之化合物的醫藥學上可接受之鹽及前藥處於

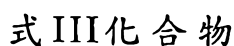
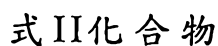
本發明之範疇內。如本文及申請專利範圍中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲包括無毒鹼加成鹽。適合鹽包括衍生自有機酸及無機酸之鹽，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亞磺酸、檸檬酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、山梨酸、烏頭酸、水楊酸、鄰苯二甲酸及其類似物。如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」亦意欲包括酸性基團(諸如羧酸根)與相對離子形成之鹽，諸如銨鹽、鹼金屬(尤其鈉或鉀)鹽、鹼土金屬(尤其鈣或鎂)鹽；及與諸如低碳烷基胺(甲胺、乙胺、環己胺及其類似物)之適合有機鹼形成之鹽；或與經取代之低碳烷基胺(例如經羥基取代之烷基胺，諸如二乙醇胺、三乙醇胺或三(羥甲基)胺基甲烷)形成之鹽；或與諸如吡啶或嗎啉之鹼形成之鹽。

如上所述，本發明化合物亦包括「前藥」。如本文所使用之術語「前藥」涵蓋術語「前藥酯」及術語「前藥醚」。如本文所採用之術語「前藥酯」包括採用熟習此項技術者已知的程序，藉由使式I化合物之一或多個羥基與經烷基、烷氧基或芳基取代之醯化劑或磷酸化劑反應以產生乙酸酯、特戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯、胺基酸酯、磷酸酯、半酸酯(諸如丙二酸酯、丁二酸酯或戊二酸酯)及其類似物而形成的酯及碳酸酯。在某些實施例中，胺基酸酯可能尤其較佳。

該等前藥酯之實例包括：



式I化合物



其中 R_1 為異丙烯基或異丙基；

J及E為-H或- CH_3 ，且當存在雙鍵時，E不存在；

X為經A取代之苯基或雜芳基環，其中A為至少一個選自-H、-鹵基、-羥基、- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷氧基及- COOR_2 之群的成員；

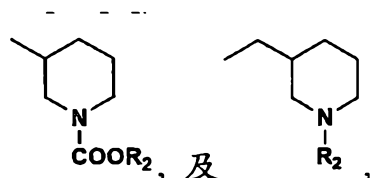
R_2 為-H、- C_{1-6} 烷基、-經烷基取代之 C_{1-6} 烷基或-經芳基取代之 C_{1-6} 烷基；

Y係選自以下之群：- COOR_2 、- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、- $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_2$ 、- $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、- C_{3-6} 環烷基- COOR_2 、- C_{2-6} 烯基- COOR_2 、- C_{2-6} 炔基- COOR_2 、- C_{1-6} 烷基- COOR_2 、- $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_2$ 、- $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、-四唑及- CONHOH ，

其中 $n=1$ 至 6；

R_3 為- C_{1-6} 烷基或-經烷基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_4 係選自以下之群：-H、- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基- $\text{C}(\text{OR}_3)_2$ - C_{3-6} 環烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 環烷基、- C_{1-6} 烷基- Q_1 、- C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 環烷基- Q_1 、芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、- COR_6 、- COCOR_6 、- SO_2R_7 、- $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ 、



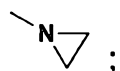
其中 Q_1 係選自以下之群：雜芳基、經取代之雜芳基、鹵素、- CF_3 、- OR_2 、- COOR_2 、- NR_8R_9 、- $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ 及- SO_2R_7 ；

R_5 係選自以下之群：-H、- C_{1-6} 烷基、- C_{3-6} 環烷基、-經 C_{1-6}

烷基取代之烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_8R_9$ 、 $-COR_{10}$ 、 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 及 $-SO_2NR_2R_2$ ；

其限制條件為 R_4 或 R_5 中僅一者可選自以下之群： $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 及 $-SO_2NR_2R_2$ ；

或 R_4 及 R_5 與相鄰N一起形成



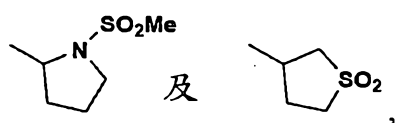
R_6 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-$ 經 C_{1-6} 烷基取代之烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-$ 經取代之 C_{3-6} 環烷基- Q_2 、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_2 、 $-$ 經 C_{1-6} 烷基取代之烷基- Q_2 、 $-C_{3-6}$ 環烷基- Q_2 、芳基- Q_2 、 $-NR_{13}R_{14}$ 及 $-OR_{15}$ ；

其中 Q_2 係選自以下之群：芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 SO_2R_7 、 $-CONHSO_2R_3$ 及 $-CONHSO_2NR_2R_2$ ；

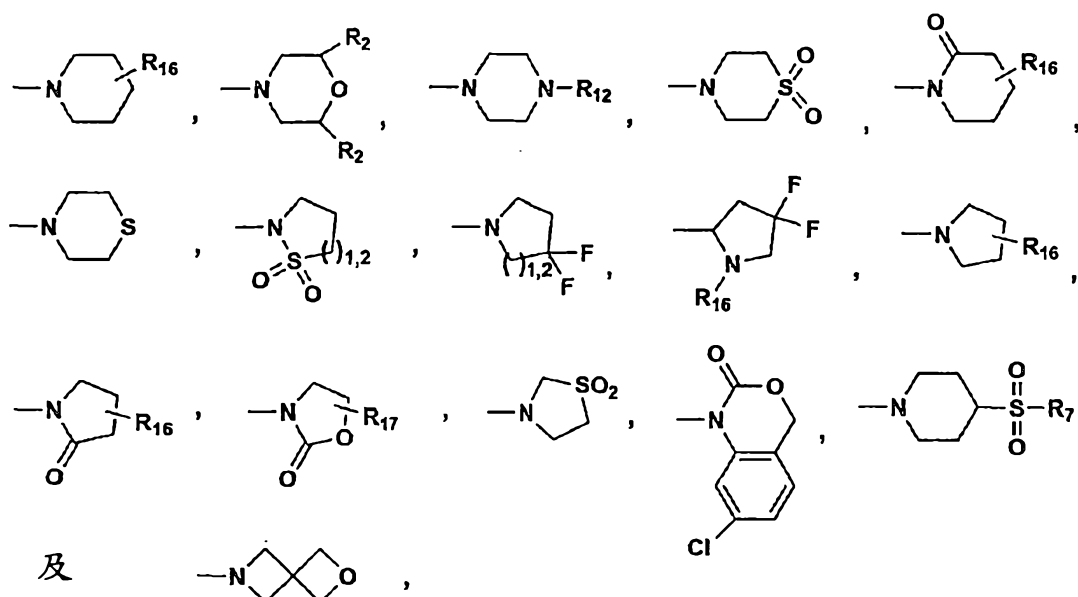
R_7 係選自以下之群： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-$ 經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、芳基及雜芳基；

R_8 及 R_9 係獨立地選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-$ 經取代之 C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_2 及 $-COOR_3$ ，

且 R_8 及 R_9 亦可獨立地選自以下之群：

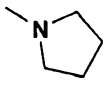


或 R_8 及 R_9 與相鄰N一起形成選自以下之群的環：



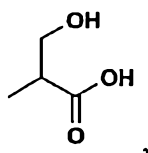
其限制條件為 R_8 或 R_9 中僅一者可為 $-\text{COOR}_3$ ；

R_{10} 及 R_{11} 係獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經取代之C}_{1-6}$ 烷基及 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基；

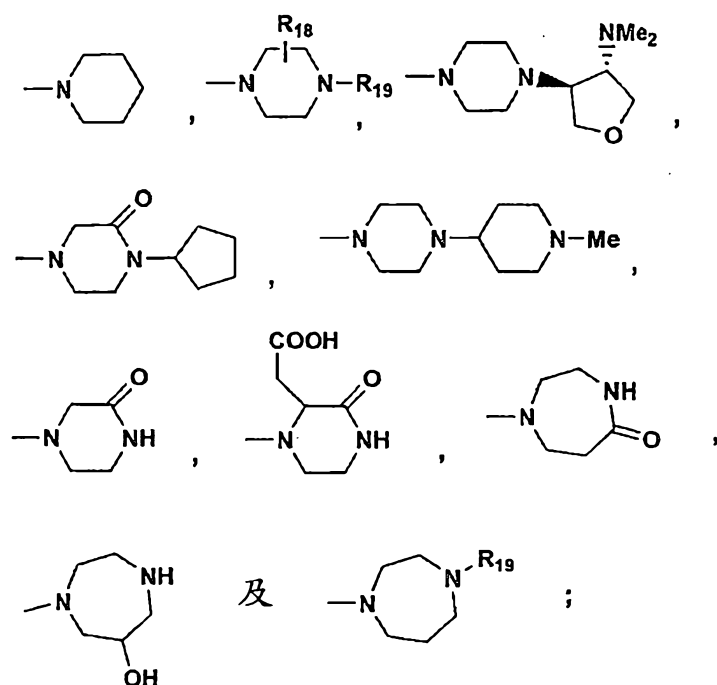
或 R_{10} 及 R_{11} 與相鄰 N 一起形成諸如  之環；

R_{12} 係選自以下之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經取代之C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{COONR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 $-\text{SOR}_7$ 及 $-\text{SONR}_{24}\text{R}_{25}$ ；

R_{13} 及 R_{14} 係獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{經取代之C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- Q_3 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 環烷基- Q_3 、 $-\text{經取代之C}_{1-6}$ 烷基- Q_3 及



或 R_{13} 及 R_{14} 與相鄰 N 一起形成選自以下之群的環：



Q_3 係選自以下之群：雜芳基、經取代之雜芳基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-CONR_2R_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OR_2$ 及 $-SO_2R_3$ ；

R_{15} 係選自以下之群： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_3 、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 環烷基- Q_3 及-經取代之 C_{1-6} 烷基- Q_3 ；

R_{16} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_2R_2$ 及 $-COOR_3$ ；

R_{17} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOR_3$ 及芳基；

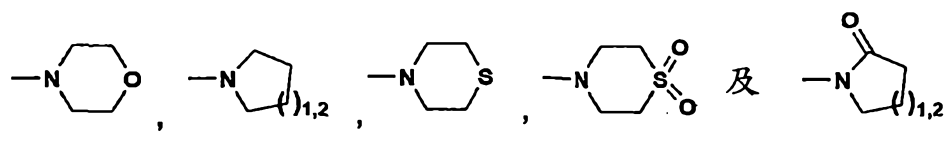
R_{18} 係選自以下之群： $-COOR_2$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基- $COOR_2$ ；

R_{19} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_4 、 $-COR_3$ 、 $-COOR_3$ ，

其中 Q_4 係選自以下之群： $-NR_2R_2$ 及 $-OR_2$ ；

R_{20} 及 R_{21} 係獨立地選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基- OR_2 及 $-COR_3$ ，

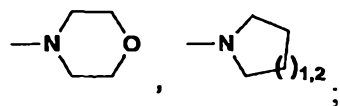
或 R_{20} 及 R_{21} 與相鄰N一起形成選自以下之群的環：



其限制條件為 R_{20} 或 R_{21} 中僅一者可為 --COR_3 ；

R_{22} 及 R_{23} 係獨立地選自以下之群： H 、 --C_{1-6} 烷基、 -- 經取代之 C_{1-6} 烷基及 --C_{1-6} 環烷基，

或 R_{22} 及 R_{23} 與相鄰 N 一起形成選自以下之群的環：



R_{24} 及 R_{25} 係獨立地選自以下之群： H 、 --C_{1-6} 烷基、 -- 經取代之 C_{1-6} 烷基、 --C_{1-6} 烷基- Q_5 、 --C_{1-6} 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基，

且 Q_5 係選自以下之群：鹵素及 SO_2R_3 。

甚至更佳化合物包括 R_1 為異丙烯基之化合物。

更佳化合物包括式 I 所涵蓋之化合物。在此等化合物中， X 為苯基環的化合物甚至更佳。 X 為苯基環且 Y 處於對位的式 I 化合物甚至更佳。

A 為至少一個選自 --H 、 --OH 、 -- 鹵基、 --C_{1-3} 烷基及 --C_{1-3} 烷氧基之群的成員的式 I 化合物亦較佳，其中 -- 鹵基係選自 --Cl 、 --F 及 --Br 之群，其中 --F 更佳。 A 為 --H 甚至更佳。

Y 為 --COOR_2 之式 I 化合物亦較佳，且 Y 為 --COOH 之式 I 化合物更佳。

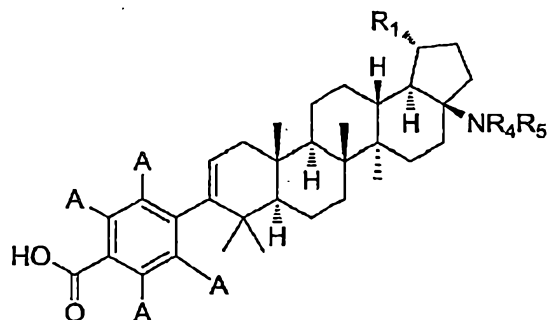
R_4 係選自 --H 、 --C_{1-6} 烷基、 --C_{1-6} 烷基- Q_1 及 --COR_6 之群的化合物亦較佳。 R_4 為 --C_{1-6} 烷基- Q_1 或 --COR_6 之化合物尤其較

佳。

R_5 為 $-H$ 亦較佳。

此外， Q_1 較佳為 $-NR_8R_9$ 。

在另一較佳實施例中，提供一種以下式 Ia 化合物，其中 X 為苯基環且 Y 為處於對位之 $-COOH$ ：

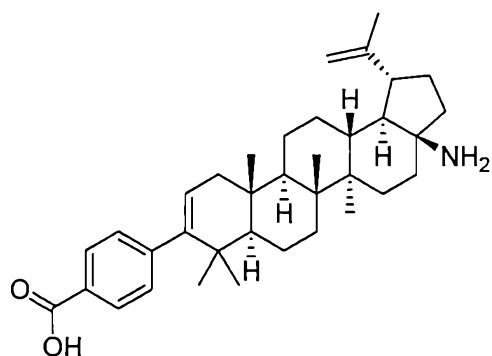


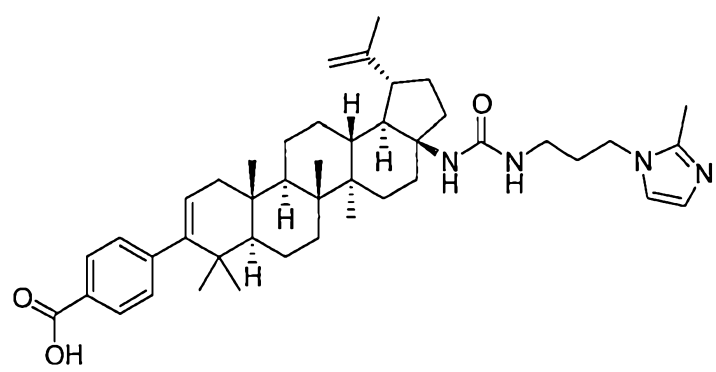
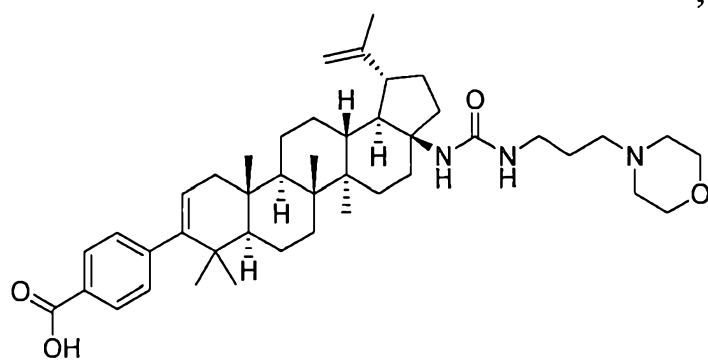
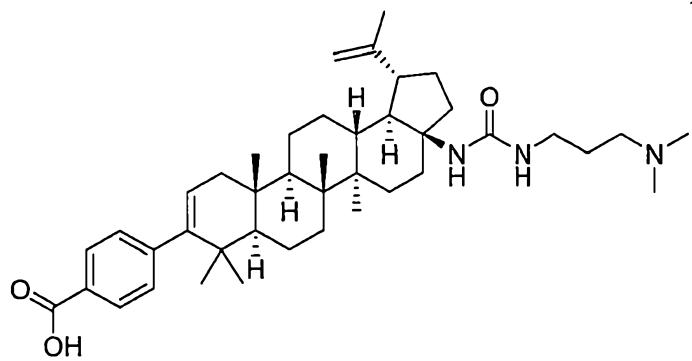
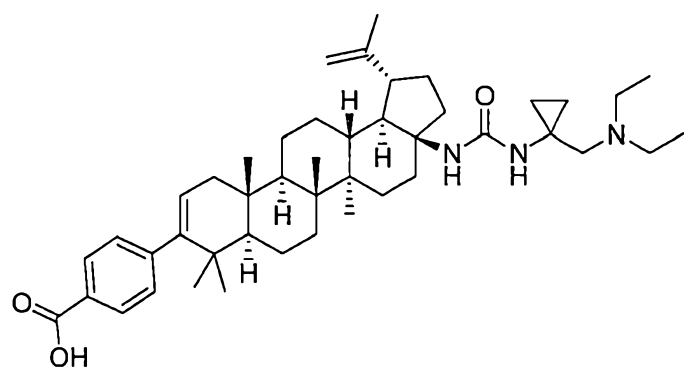
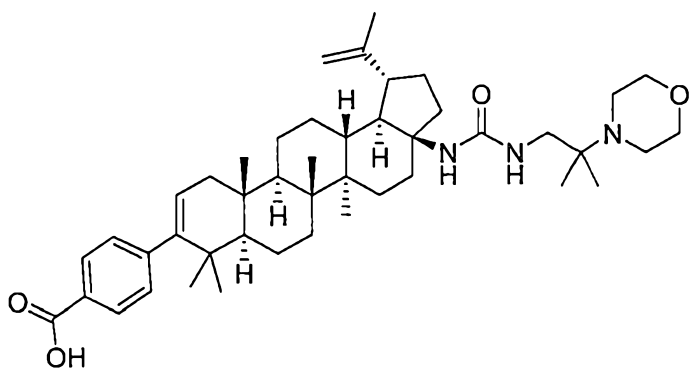
式 Ia。

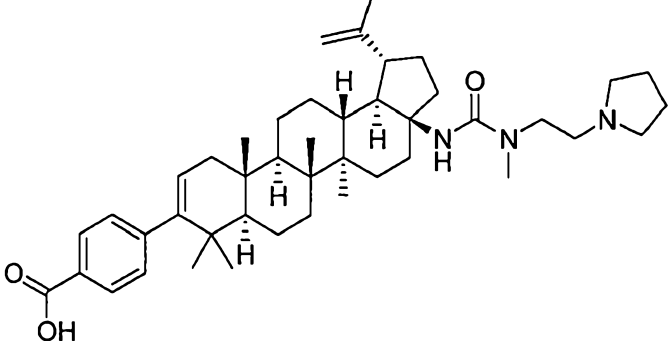
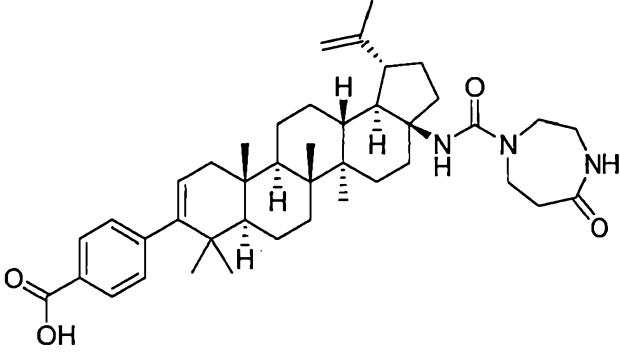
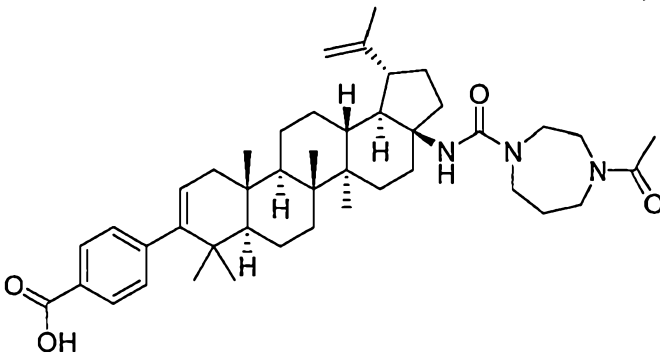
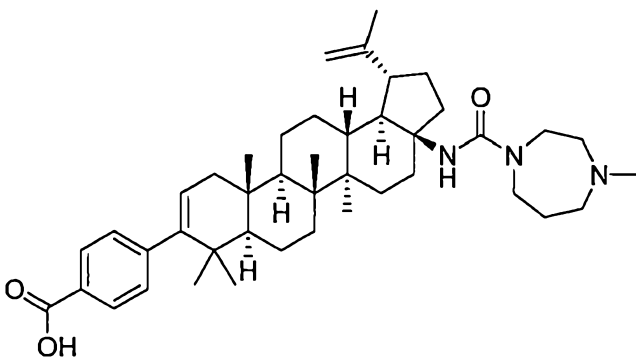
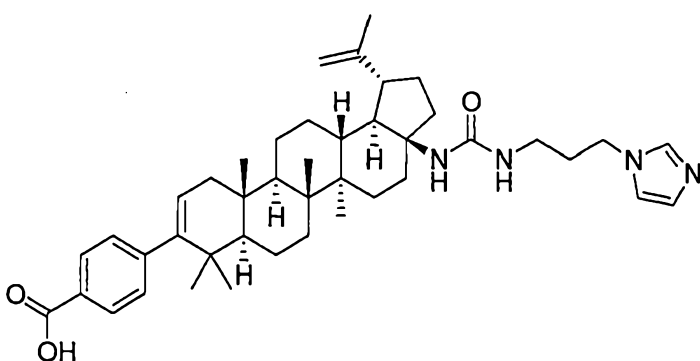
在此實施例中，A 為至少一個選自 $-H$ 、 $-$ 鹵基、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基及 $-C_{1-3}$ 烷氧基之群的成員亦較佳。A 為至少一個選自 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 及 $-OCH_3$ 之群的成員尤其較佳，其中 A 為 $-H$ 甚至更佳。

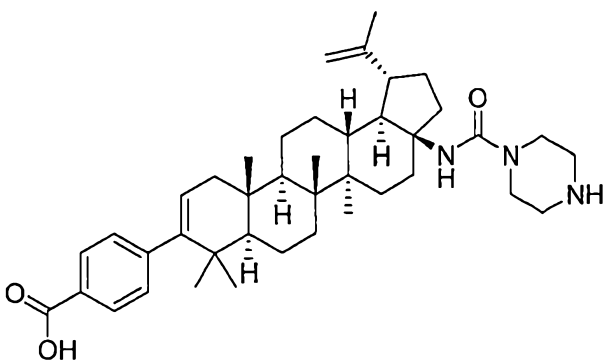
此外，在本發明之另一實施例中，式 II 化合物較佳，式 III 化合物同樣較佳。

較佳作為本發明之一部分的其他化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)包括以下：

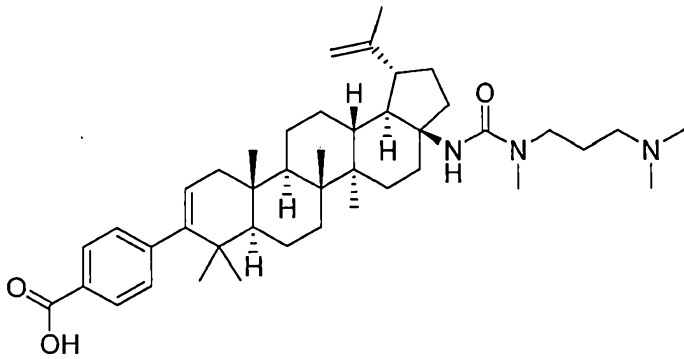




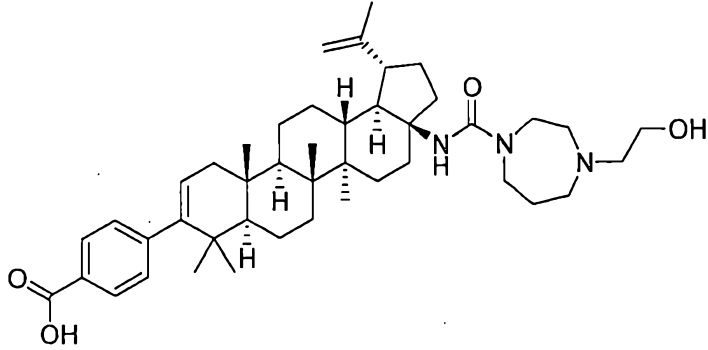




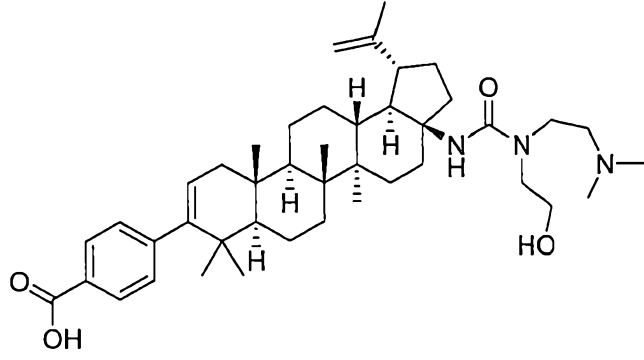
,



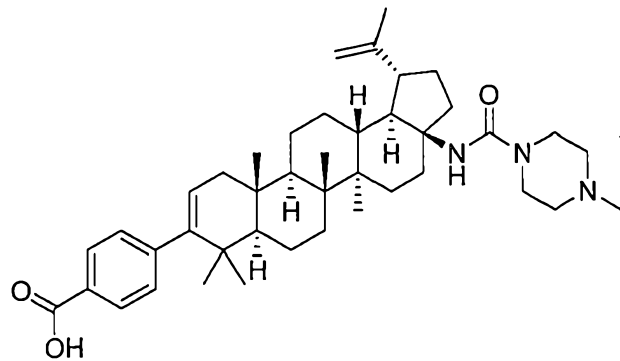
,



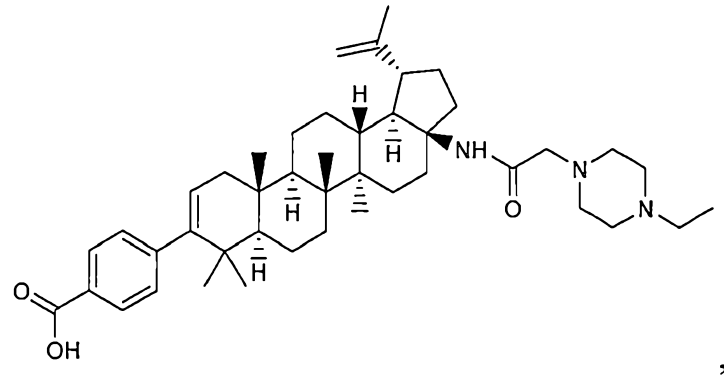
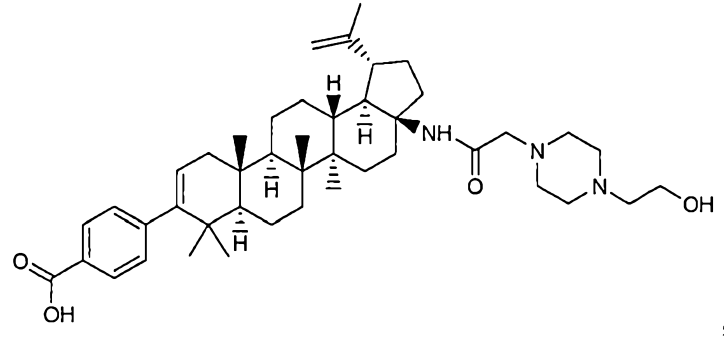
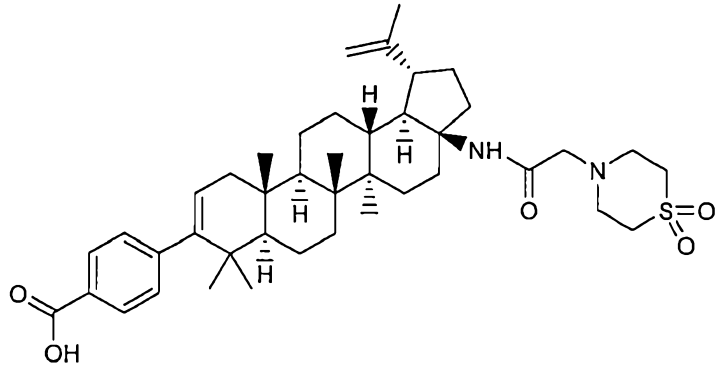
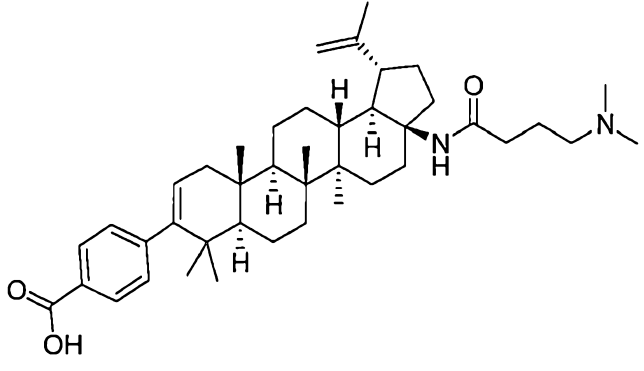
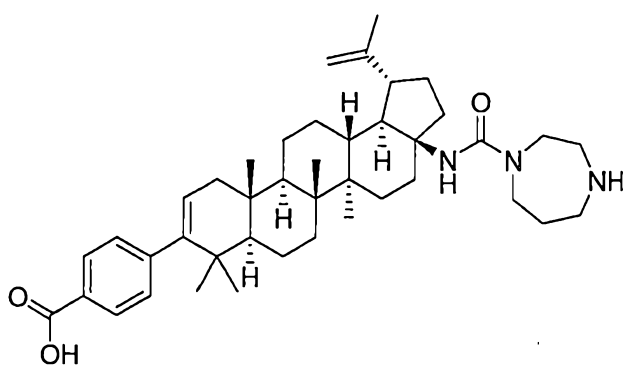
,

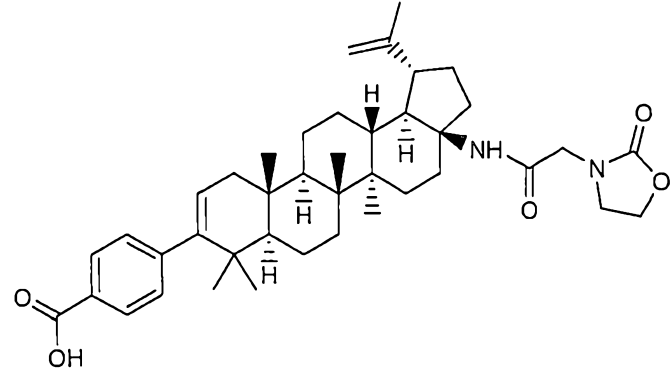
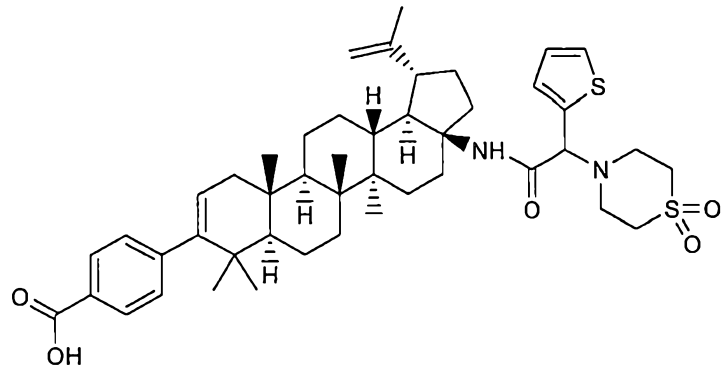
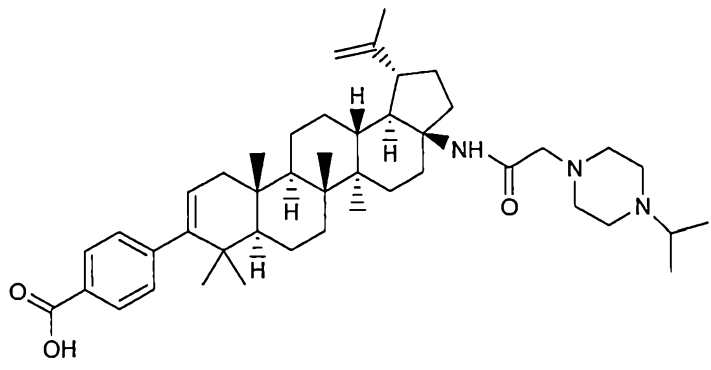
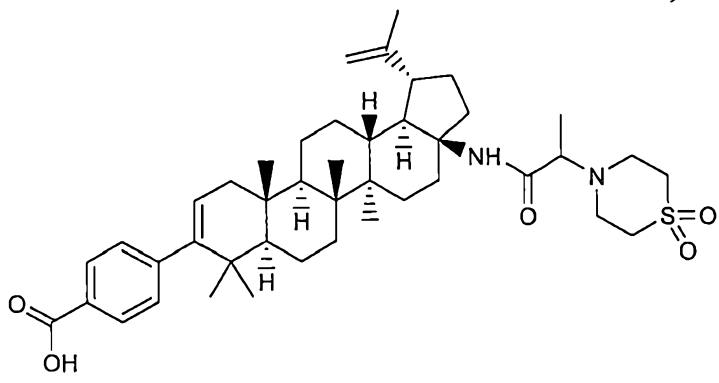
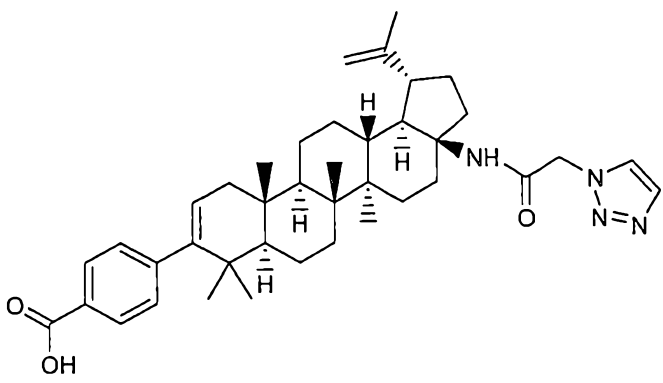


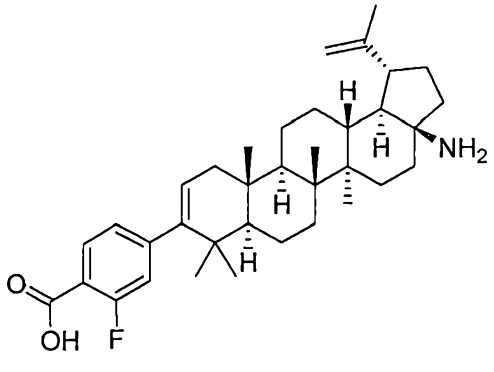
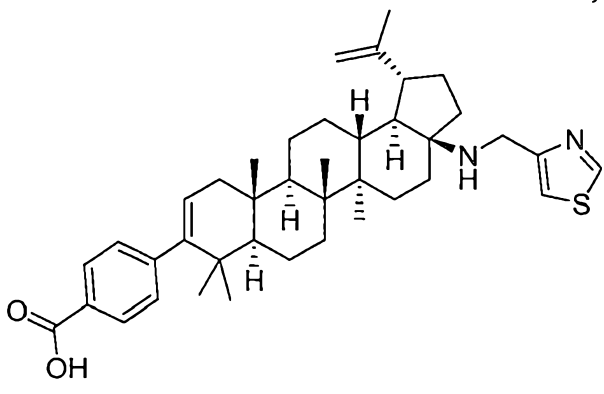
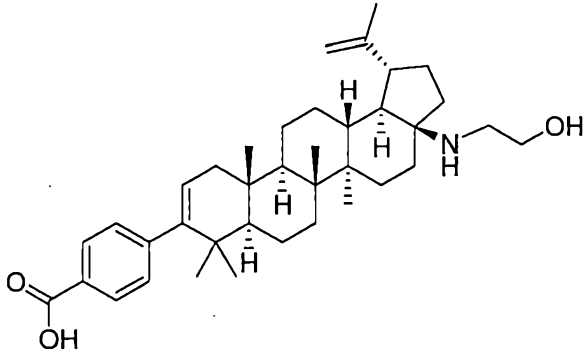
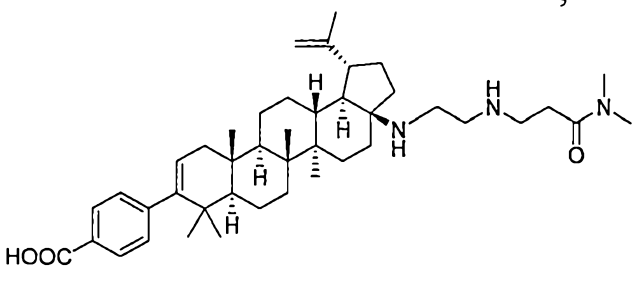
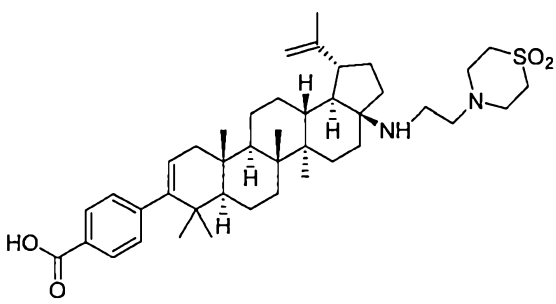
,

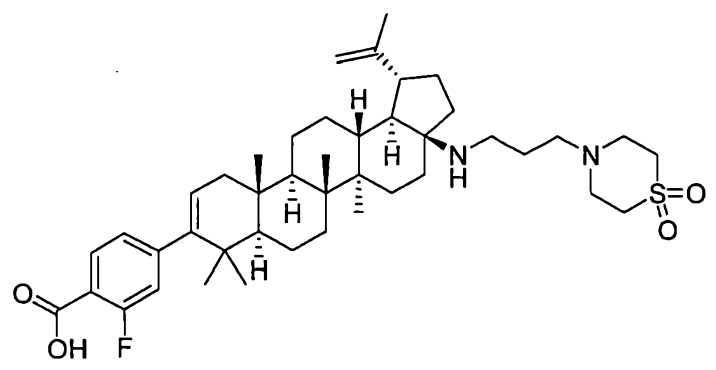
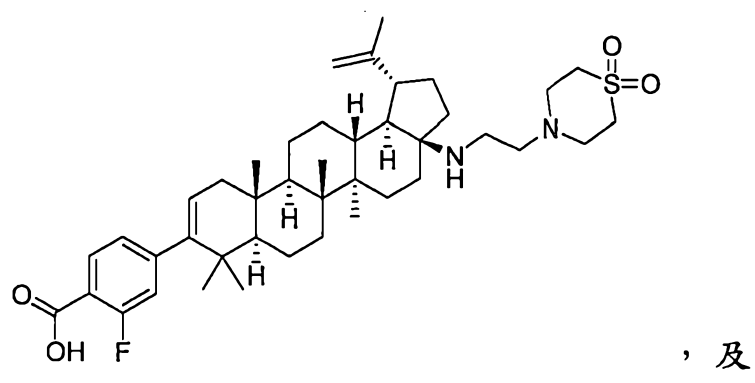


,

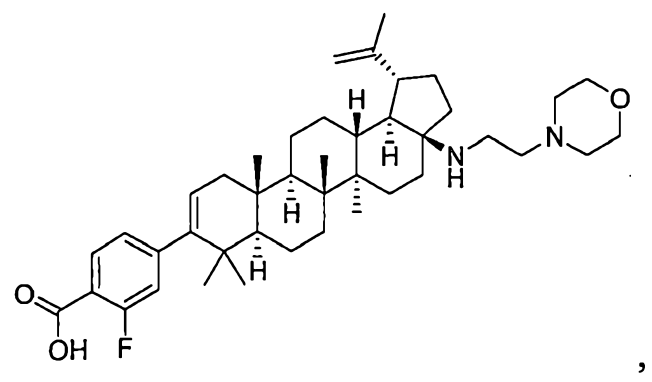
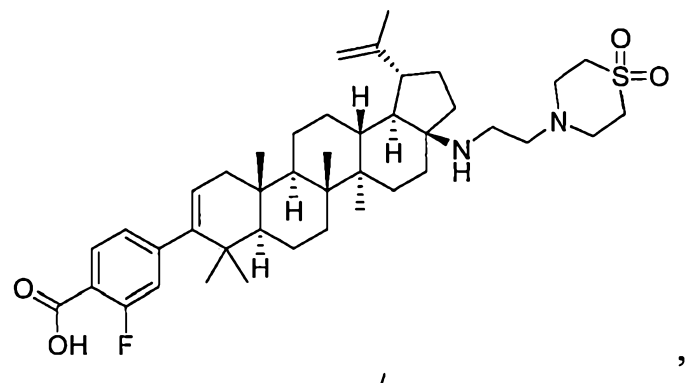


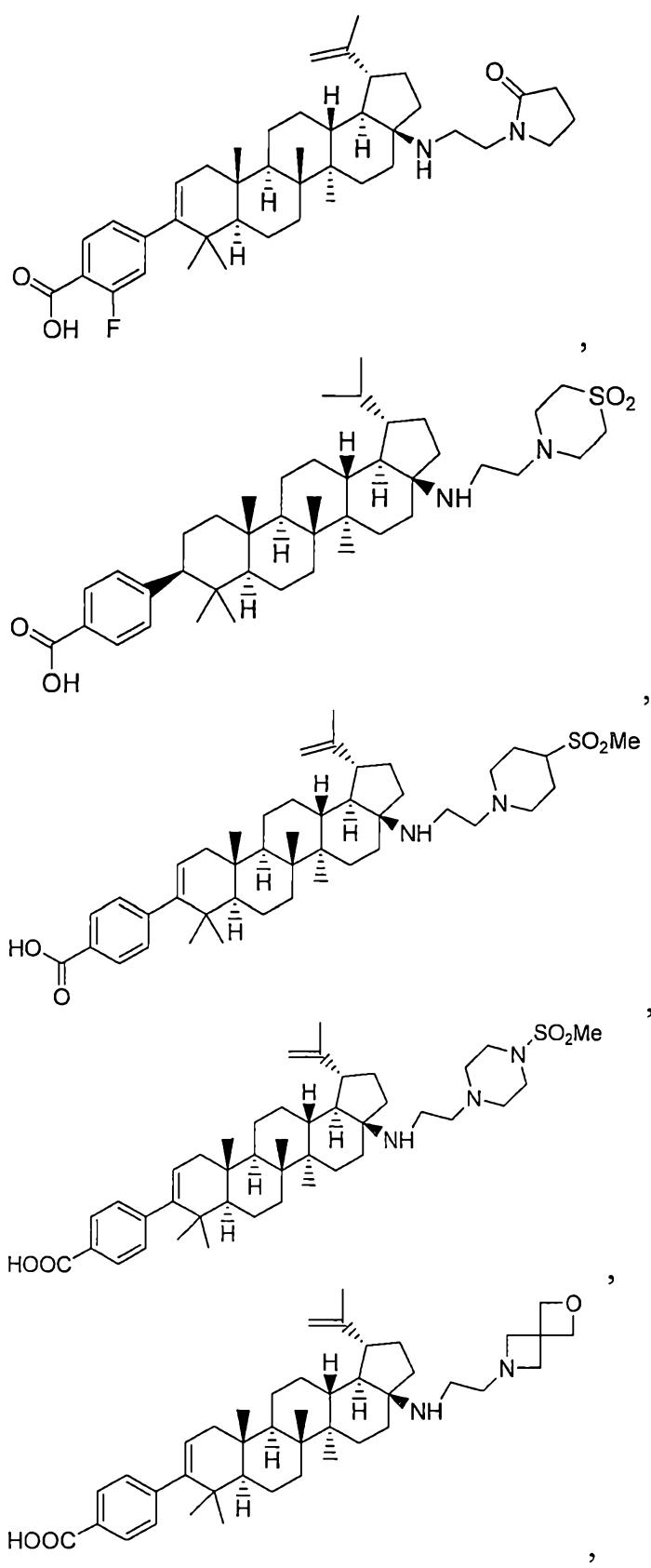


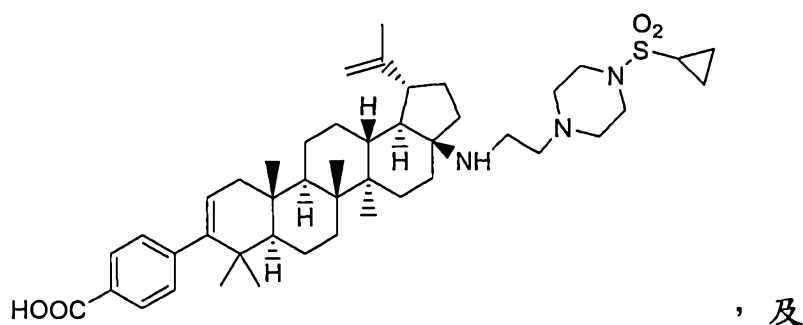




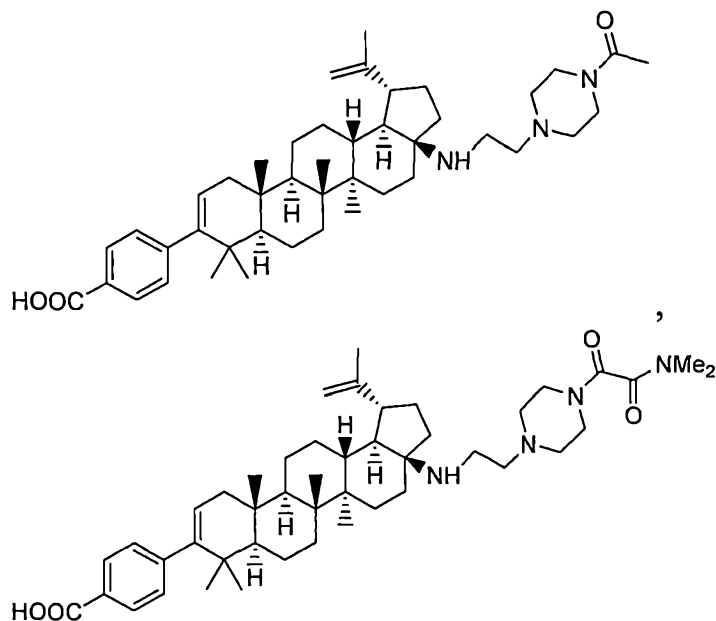
以下化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)亦較佳：



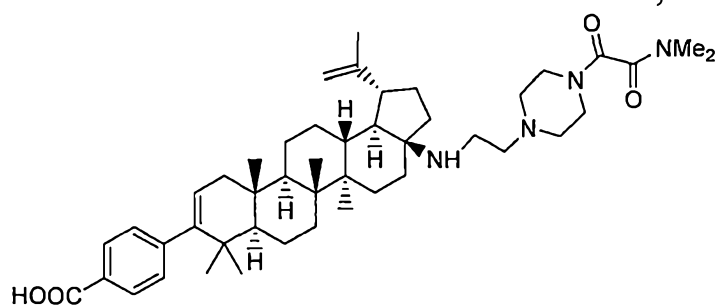




, 及



,



。

根據所有上述各種實施例，本發明化合物可以含有熟習此項技術者可利用之醫藥學上可接受之無毒載劑、賦形劑及稀釋劑之劑量單位調配物的形式經口、非經腸(包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術)、藉由吸入噴霧或經直腸及以其他方式投藥。亦可包括一或多種佐劑。

因而，根據本發明，另外提供一種用於治療病毒感染(諸如 HIV 感染及 AIDS)之治療方法及醫藥組合物。該治療法包括向需要該治療之患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物含有抗病毒有效量之一或多種式 I、式 II 及/或式 III 化合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。如本文所使用之術語「抗病毒有效量」意謂組合物及

方法之各活性組分之總量足以顯示有意義之患者效益，亦即以抑制HIV感染為特徵之抑制、改善或治癒急性病狀。當該術語應用於單獨投與之個別活性成分時，係指單獨該成分。當應用於組合時，該術語係指產生治療效應之活性成分之組合量，無論是組合投藥、連續投藥或是同時投藥。如本文及申請專利範圍中所使用之術語「治療」意謂預防、改善或治癒與HIV感染相關之疾病。

本發明之醫藥組合物可呈可經口投藥之懸浮液或錠劑形式；以及經鼻噴霧、無菌可注射製劑，例如呈無菌可注射水溶液或油質懸浮液或栓劑形式。醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑可用於醫藥組合物中，且其為醫藥製備技術中可利用者。

當以懸浮液形式經口投藥時，此等組合物係根據醫藥調配技術中通常已知的技術來製備，且可含有用於賦予體積之微晶纖維素、作為懸浮劑之海藻酸或海藻酸鈉、作為黏度增強劑之甲基纖維素及此項技術中已知的甜味劑/調味劑。呈立即釋放錠劑時，此等組合物可含有微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及乳糖及/或此項技術中已知的其他賦形劑、黏合劑、增效劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑。

可使用合適之無毒、非經腸可接受之稀釋劑或溶劑，諸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液或合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑，諸如無菌無刺激性不揮發性油，包括合成單酸甘油酯

或二酸甘油酯，及脂肪酸，包括油酸，根據已知技術來調配可注射溶液或懸浮液。

本文所述之化合物可以每公斤體重約1至100毫克之劑量範圍以分次給藥形式經口投與人類，通常為期較長時段，諸如數天、數週、數月或甚至數年。一個較佳劑量範圍為每公斤體重約1至10毫克，經口分次給藥。另一較佳劑量範圍為每公斤體重約1至20毫克，分次給藥。然而，應瞭解，用於任何特定患者之特定劑量及給藥頻率均可改變，且將視各種因素而定，包括所用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、一般健康情況、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重程度及經受治療之主體。

本文亦涵蓋本文所述之式I、式II及/或式III化合物與一或多種適用於治療AIDS之其他藥劑之組合。舉例而言，不論是在曝露前及/或曝露後之時段，本發明化合物可與有效量之諸如以下非限制性表格中之AIDS抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或疫苗組合而有效地投藥：

抗 病 毒 劑

藥物名稱	製造商	適應症
097	Hoechst/Bayer	HIV感染、AIDS、ARC(非核苷反轉錄酶(RT)抑制劑)
安普那韋 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
阿巴卡韋(1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC(RT抑制劑)

醋孟南(Acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛韋(Acyclovir)	Burroughs Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC
AD-439	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
阿德福韋酯(Adefovir dipivoxil)AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV感染 ARC、PGL HIV陽性、AIDS
α 干擾素	Glaxo Wellcome	卡波氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、HIV，與 w/Retrovir組合
安沙黴素(Ansamycin) LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
中和pH不穩定 α 異常干擾素之抗體	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS、ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV感染、AIDS、ARC
β -氟-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS相關疾病
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV感染、AIDS、ARC(蛋 白酶抑制劑)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1感染
西多福韋(Cidofovir)	Gilead Science	CMV視網膜炎、角膜炎、 乳頭狀瘤病毒
硫酸卡德蘭(Curdlan sulfate)	AJI Pharma USA	HIV感染
細胞巨大病毒 免疫血球蛋白	MedImmune	CMV視網膜炎
賽美維(Cytovene)	Syntex	視力威脅
更昔洛韋(Ganciclovir)		CMV 周圍CMV視網膜炎
地瑞那韋	Tibotec- J & J	HIV感染、AIDS、ARC(蛋 白酶抑制劑)
地拉韋丁(Delaviridine)	Pharmacia-Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC(RT 抑制劑)

硫酸葡聚糖	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS、ARC、HIV陽性 無症狀
ddC	Hoffman-La Roche	HIV感染、AIDS、ARC
雙脫氧胞苷		
ddI	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC； 與AZT/d4T組合
雙脫氧肉苷		
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV感染、AIDS、ARC(蛋 白酶抑制劑)
依發韋侖 (DMP 266，Sustiva [®]) (-)-6-氯-4-(S)-環丙基乙炔基- 4(S)-三氟-甲基-1,4-二氫-2H- 3,1-苯并噁嗪-2-酮， STOCRINE	Bristol Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC(非 核苷RT抑制劑)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV感染
依曲韋林	Tibotec/ J & J	HIV感染、AIDS、ARC (非核苷反轉錄酶抑制劑)
泛昔洛韋(Famciclovir)	Smith Kline	帶狀疱疹、單純疱疹
GS 840	Gilead	HIV感染、AIDS、ARC(反 轉錄酶抑制劑)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV感染、AIDS、ARC(非 核苷反轉錄酶抑制劑)
金絲桃素(Hypericin)	VIMRx Pharm.	HIV感染、AIDS、ARC
重組人類	Triton Biosciences	AIDS、卡波氏肉瘤(Kaposi sacoma)、ARC
干擾素β	(Alameda, CA)	
干擾素α-n3	Interferon Sciences	ARC、AIDS
茚地那韋	Merck	HIV感染、AIDS、ARC、 無症狀 HIV陽性，亦與 AZT/ddI/ddC組合
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV視網膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV相關疾病
拉米夫定，3TC	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC(反 轉錄酶抑制劑)；亦與AZT

		一起
洛布卡韋(Lobucavir)	Bristol-Myers Squibb	CMV感染
奈非那韋	Agouron Pharmaceuticals	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
奈韋拉平	Boeheringer Ingleheim	HIV感染、AIDS、ARC(RT抑制劑)
諾伐普倫(Novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV抑制劑
肽T	Peninsula Labs	AIDS
八肽 序列	(Belmont, CA)	
磷醯甲酸三鈉	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV視網膜炎、HIV感染，其他CMV感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
普羅布可(Probucol)	Vyrex	HIV感染、AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV感染、AIDS、ARC
利托那韋	Abbott	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
沙奎那韋	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
司他夫定；d4T雙脫氫脫氧胸 苷	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC
替拉那韋	Boehringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
纈昔洛韋(Valaciclovir)	Glaxo Wellcome	生殖器HSV及CMV感染
病毒唑(Virazole)	Viratek/ICN	無症狀HIV陽性、LAS、
利巴韋林(Ribavirin)	(Costa Mesa, CA)	ARC
VX-478	Vertex	HIV感染、AIDS、ARC
紮西他濱	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC， 與AZT一起
齊多夫定；AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC， 卡波氏肉瘤，與其他療法 組合

泰諾福韋酯	Gilead	HIV感染、AIDS，(反轉錄酶抑制劑)
反丁烯二酸鹽(Viread [®])		
Emtriva [®] (恩曲他濱)	Gilead	HIV感染、AIDS，(反轉錄酶抑制劑)
(FTC)		
Combivir [®]	GSK	HIV感染、AIDS，(反轉錄酶抑制劑)
阿巴卡韋丁二酸鹽(或Ziagen [®])	GSK	HIV感染、AIDS，(反轉錄酶抑制劑)
Reyataz [®] (或阿紫那韋)	Bristol-Myers Squibb	HIV感染 AIDs，蛋白酶抑制劑
Fuzeon [®]	Roche / Trimeris	HIV感染 AIDs，病毒融合抑制劑
(恩夫韋地或T-20)		
Lexiva [®]	GSK/Vertex	HIV感染 AIDs、病毒蛋白酶抑制劑
(或福沙那韋鈣(Fosamprenavir calcium))		
Selzentry	Pfizer	HIV感染、AIDs(CCR5拮抗劑，正在研發中)
馬拉韋羅；(UK 427857)		
Trizivir [®]	GSK	HIV感染 AIDs(三種藥物組合)
Sch-417690	Schering-Plough	HIV感染 AIDs(CCR5拮抗劑，正在研發中)
(維利維洛克(vicriviroc))		
TAK-652	Takeda	HIV感染 AIDs(CCR5拮抗劑，正在研發中)
GSK 873140	GSK/ONO	HIV感染 AIDs(CCR5拮抗劑，正在研發中)
(ONO-4128)		
整合酶抑制劑	Merck	HIV感染 AIDs
MK-0518		
雷特格韋		
Truvada [®]	Gilead	泰諾福韋酯 反丁烯二酸鹽 (Viread [®])與Emtriva [®] (恩曲他濱)之組合

整合酶抑制劑	Gilead/Japan Tobacco	HIV感染
GS917/JTK-303		AIDs
艾特格韋(Elvitegravir)		正在研發中
三合一藥物組合	Gilead/Bristol-Myers	泰諾福韋酯反丁烯二酸鹽
Atripla [®]	Squibb	(Viread [®])、Emtriva [®]
		(恩曲他濱)與Sustiva [®] (依發韋倫)之組合
Festinavir [®]	Oncolys BioPharma	HIV感染
4'-乙炔基-d4T	BMS	AIDs
		正在研發中
CMX-157	Chimerix	HIV感染
核苷酸泰諾福韋之脂質結合物		AIDs
GSK1349572	GSK	HIV感染
整合酶抑制劑		AIDs

免疫調節劑

藥物名稱	製造商	適應症
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
溴匹立明(Bropirimine)	Pharmacia Upjohn	晚期AIDS
醋孟南	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS、卡波氏肉瘤
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻斷HIV與CD4+細胞融合
γ干擾素	Genentech	ARC，與w/TNF(腫瘤壞死因子)組合
顆粒球	Genetics Institute	AIDS
巨噬細胞群落	Sandoz	
刺激因子		
顆粒球	Hoechst-Roussel	AIDS
巨噬細胞群落	Immunex	
刺激因子		
顆粒球	Schering-Plough	AIDS，與w/AZT組合
巨噬細胞群落		
刺激因子		

HIV核心粒子 免疫刺激劑	Rorer	血清陽性HIV
IL-2 介白素-2	Cetus	AIDS，與w/AZT組合
IL-2 介白素-2	Hoffman-LaRoche	AIDS、ARC、HIV，與w/AZT 組合
IL-2 介白素-2 (阿德留淨(aldeslukin))	Immunex Chiron	AIDS、CD4細胞計數增加
免疫球蛋白 靜脈內 (人類)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	小兒AIDS，與w/AZT組合
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波氏肉瘤、ARC、 PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波氏肉瘤、ARC、 PGL
依木黠(Imuthiol) 二乙基二硫胺基甲酸鹽 α -2 干擾素 甲硫胺酸-腦啡肽	Merieux Institute Schering Plough TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS、ARC 卡波氏肉瘤 w/AZT、AIDS AIDS、ARC
MTP-PE胞壁醯三肽 顆粒球 群落刺激因子	Ciba-Geigy Corp. Amgen	卡波氏肉瘤 AIDS，與w/AZT組合
Remune rCD4 重組 可溶性人類CD4 rCD4-IgG 雜交物 重組 可溶性人類CD4 干擾素 α 2a	Immune Response Corp. Genentech Biogen Hoffman-La Roche	免疫治療劑 AIDS、ARC AIDS、ARC AIDS、ARC 卡波氏肉瘤、AIDS、ARC，與 w/AZT組合

SK&F106528 可溶性T4 胸腺嘧啶(Thymopentin)	Smith Kline Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV感染 HIV感染
腫瘤壞死因子，TNF	Genentech	ARC，與w/γ干擾素組合

抗 感 染 劑

藥物名稱	製造商	適應症
克林達黴素(Clindamycin) 與伯胺喹啉(Primaquine) 氟康唑(Fluconazole) 片劑 司泰定片(Nystatin Pastille) 歐尼迪爾(Ornidyl) 依氟鳥胺酸(Eflornithine) 噴他咪羥乙基磺酸鹽 (Pentamidine Isethionate) (IM & IV) 甲氧苄啶(Trimethoprim) 甲氧苄啶/硫酸鹽 吡曲克辛(Piritrexim) 吸入型 噴他咪羥乙基磺酸鹽 螺旋黴素(Spiramycin) 伊曲康唑(Intraconazole)- R51211 三甲曲沙(Trimetrexate) 道諾黴素(Daunorubicin) 重組人類 紅血球生成素 重組人類 生長激素 醋酸甲地孕酮 睪固酮	Pharmacia Upjohn Pfizer Squibb Corp. Merrell Dow LyphoMed (Rosemont, IL) Burroughs Wellcome Fisons Corporation Rhone-Poulenc Janssen-Pharm. Warner-Lambert NeXstar, Sequus Ortho Pharm. Corp. Serono Bristol-Myers Squibb Alza, Smith Kline	PCP 隱球菌腦膜炎、念珠菌症 預防口腔念珠菌症 PCP PCP治療 抗細菌劑 抗細菌劑 PCP治療 PCP預防 隱球菌性腹瀉 組織漿菌症；隱球菌性腦膜炎 PCP 卡波氏肉瘤 與AZT療法相關之嚴重貧血 AIDS相關之消耗症、惡病質 治療與W/AIDS相關之厭食症 AIDS相關之消耗症

完全腸內
營養

Norwich Eaton
Pharmaceuticals

與AIDS相關之腹瀉及吸收
障礙

此外，本文所述之本發明化合物可與HIV進入抑制劑組合使用。該等HIV進入抑制劑之實例論述於以下文獻中：DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12)，第1355至1362頁；CELL，第9卷，第243至246頁，1999年10月29日；及DRUG DISCOVERY TODAY，第5卷，第5期，2000年5月，第183至194頁；及*Inhibitors of the entry of HIV into host cells*. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* (2003), 6(4), 451-461。特定言之，該等化合物可與吸附抑制劑、融合抑制劑及以CCR5或CXCR4輔助受體為目標之趨化因子受體拮抗劑組合利用。US 7,354,924及US 2005/0209246中亦闡述HIV吸附抑制劑。

應瞭解，本申請案之化合物與AIDS抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑、HIV進入抑制劑或疫苗之組合的範疇不限於上表中之清單，而是原則上包括與適用於治療AIDS之任何醫藥組合物之任何組合。

較佳組合為用本發明化合物及HIV蛋白酶抑制劑及/或非核苷HIV反轉錄酶抑制劑同時或交替治療。該組合中視情況存在之第四組分為核苷HIV反轉錄酶抑制劑，諸如AZT、3TC、ddC或ddI。較佳HIV蛋白酶抑制劑為Reyataz[®] (活性成分阿紮那韋)。通常投與300至600 mg之劑量，每天一次。此抑制劑可與低劑量利托那韋(50至500 mg)一起

共同投藥。另一較佳HIV蛋白酶抑制劑為Kaletra[®]。另一適用HIV蛋白酶抑制劑為茚地那韋，其為N-(2(R)-羥基-1-(S)-茚滿基)-2(R)-苯基甲基-4-(S)-羥基-5-(1-(4-(3-吡啶基-甲基)-2(S)-N'-(第三丁基甲醯胺基)-哌嗪基))-戊烷醯胺乙醇酯之硫酸鹽，且係根據U.S. 5,413,999合成。茚地那韋一般以800 mg之劑量投藥，每天三次。其他較佳蛋白酶抑制劑為奈非那韋及利托那韋。另一較佳HIV蛋白酶抑制劑為沙奎那韋，其係以600或1200 mg之劑量投藥，每天三次。較佳非核苷HIV反轉錄酶抑制劑包括依發韋侖。此等組合可能對限制HIV傳播及感染程度具有出乎意料之作用。較佳組合包括含有以下之組合：(1)茚地那韋與依發韋侖，及視情況選用之AZT及/或3TC及/或ddI及/或ddC；(2)茚地那韋，及AZT及/或ddI及/或ddC及/或3TC中之任一者，尤其茚地那韋及AZT及3TC；(3)司他夫定及3TC及/或齊多夫定；(4)泰諾福韋酯反丁烯二酸鹽及恩曲他濱。

在該等組合中，本發明化合物及其他活性劑可分別或聯合投藥。此外，投與一種成分可在投與其他藥劑之前、同時或之後進行。

一般化學反應(合成方法)

本發明包含式I、式II及式III之化合物、其醫藥調配物及其在罹患或易受HIV感染之患者中的用途。式I、式II及式III之化合物亦包括其醫藥學上可接受之鹽。用於構築式I、式II及式III化合物之一般程序及適用於其合成之中間物描述於以下流程中(在縮寫之後)。

縮寫

在本發明之描述及實例中可使用一或多個以下縮寫，其中大部分為熟習此項技術者所熟知的習知縮寫：

Bz₂O=苯甲酸酐

TBTU=四氫硼酸 *O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基錄

HATU=六氫磷酸 2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄甲胺鎩鹽

DCE=二氯乙烷

DCM=二氯甲烷

CDI=羰基二咪唑

prep. HPLC=製備型高效液相層析

rt=室溫

DIPEA=二異丙基乙胺

DMAP=4-二甲基胺基吡啶

DMSO=二甲亞砜

THF=四氫呋喃

KHMDS=雙(三甲基矽烷基)胺基鉀；

min=分鐘

h=小時

sat.=飽和

TEA=三乙胺

EtOAc=乙酸乙酯

TFA=三氟乙酸

PCC=氯鉻酸吡啶

TLC=薄層層析

Tf₂NPh=(三氟甲基磺醯基)甲磺醯胺

二噁烷=1,4-二噁烷

PG=保護基

atm=大氣壓

mol=莫耳

mmol=毫莫耳

mg=毫克

μg=微克

μl=微升

μm=微米

mm=毫米

HOAc=乙酸

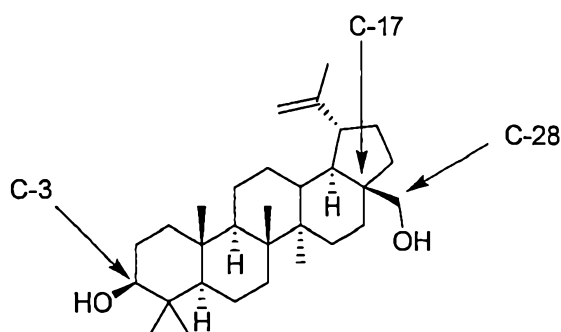
MeOH=甲醇

DMF=*N,N*-二甲基甲醯胺

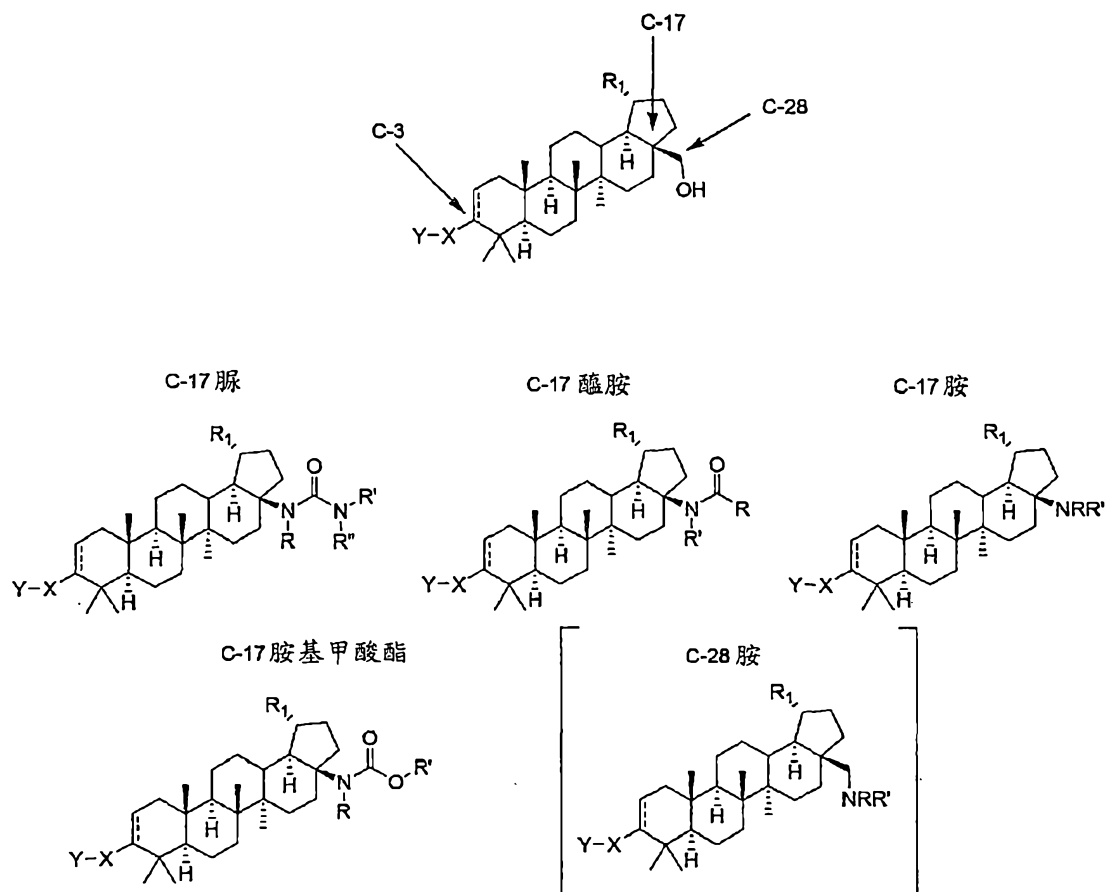
TBAF=氟化四丁基銨

TBDMSCl=第三丁基二甲基矽烷氯

術語「C-3」及「C-28」係指如根據IUPAC規則編號的三萜核心之某些位置(下文關於說明性三萜樺木醇來描述位置)：



當流程及一般方法描述中提及化合物系列時，維持相同編號。



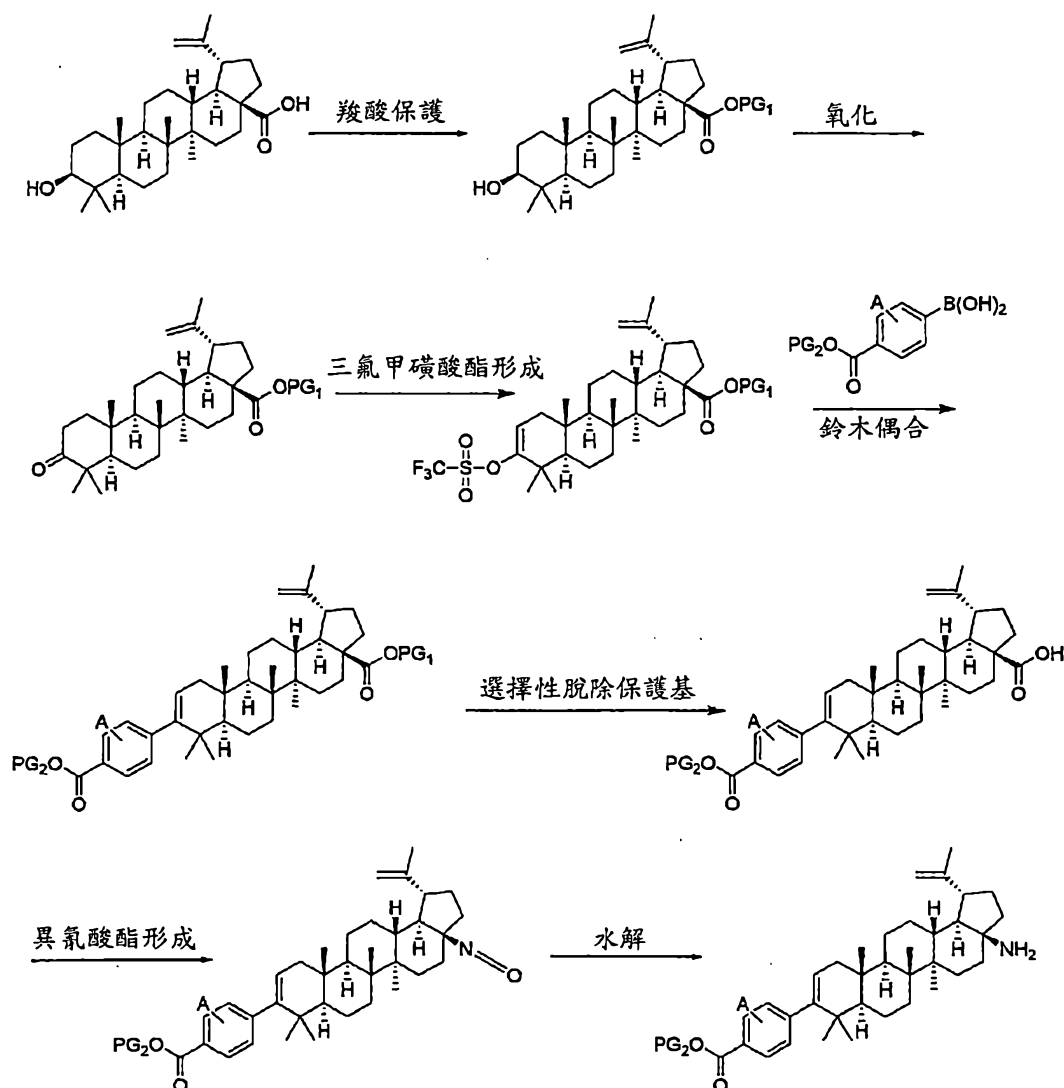
製備式I、式II及式III化合物之一般化學反應流程：

製備式I、式II及式III化合物之一般化學反應流程：

式I化合物可藉由以下流程中所述之化學反應由市售 (Aldrich、其他) 樺木酸製備。隨後描述式II及式III化合物。

一般反應流程如下所闡述：

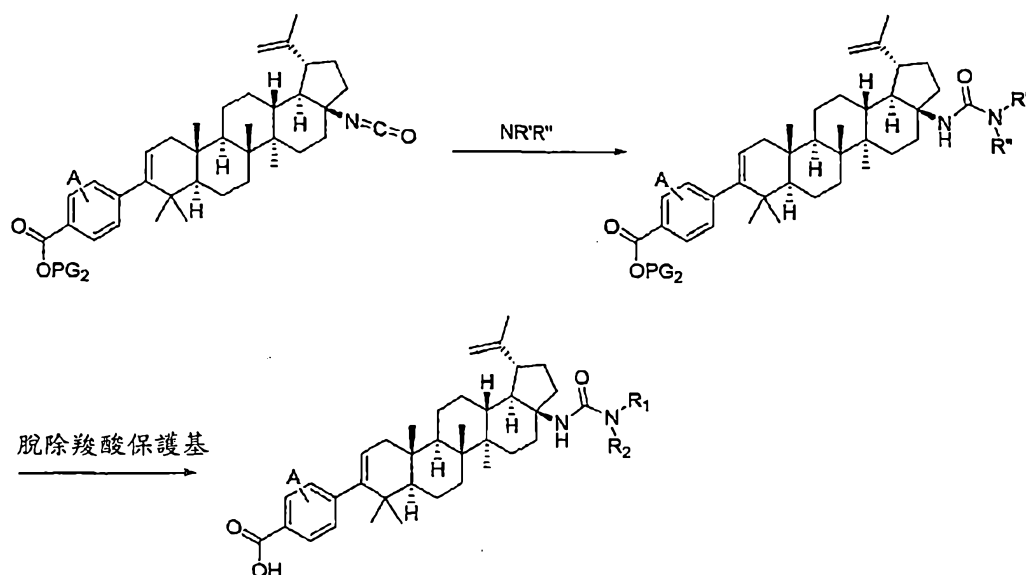
流程 1



流程1描述由樺木酸製備關鍵中間體C-17一級胺。用適合保護基保護樺木酸中所存在之羧酸。C-3羥基之標準氧化(亦即PCC, 戴斯馬丁(Dess-Martin))產生C-3酮, 接著使用熟習此項技術者已知的條件將其轉化成三氟甲磺酸酯。與硼酸衍生物進行鈀催化之交叉偶合(亦可利用使用錫烷之史帝爾偶合(Stille coupling)), 得到相應的C-3經修飾樺木酸衍生物。接著選擇性地脫除C-28羧酸酯保護基, 並經受庫爾修斯重組(Curtius rearrangement)條件, 得到C-17一

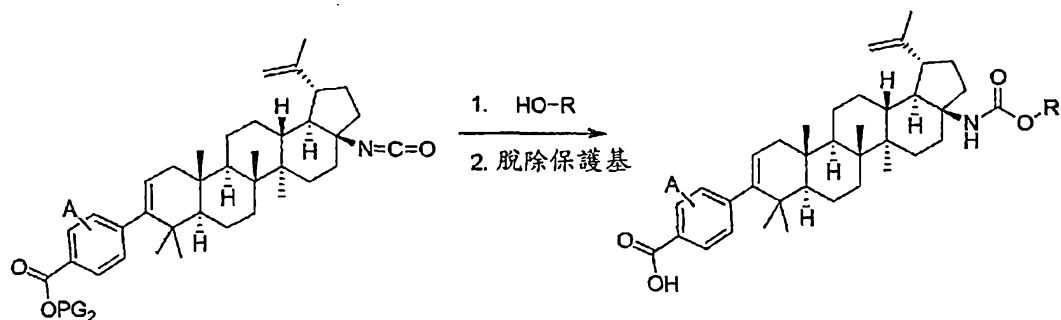
級胺。此反應可一步進行或經由分離異氰酸酯中間物而逐步進行，如流程1中所示。

流程 2



異氰酸酯可經進一步修飾以製備脲，如流程2中所示。在室溫下，或必要時在加熱下，在存在休尼格氏鹼 (Hunig's base) 或 TEA 的情況下，向異氰酸酯於諸如 THF 或二噁烷之溶劑中的溶液中添加胺，得到相應 C-17 脲。水解苯甲酸酯，得到苯甲酸衍生物。

流程 3

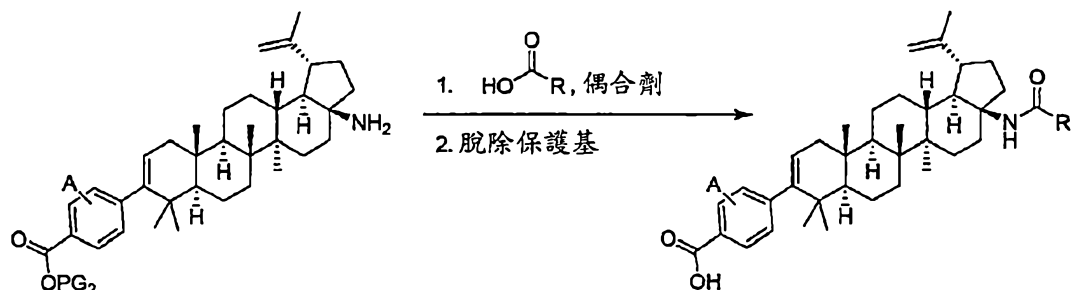


類似地，可藉由在室溫或必要時加熱下在存在諸如氫化鈉之鹼的情況下向異氰酸酯於 THF 或二噁烷中之溶液中添

加醇、接著水解羧酸酯來製備胺基甲酸酯。亦可在第一反應之條件下脫除保護基，因此可不需要其他步驟。

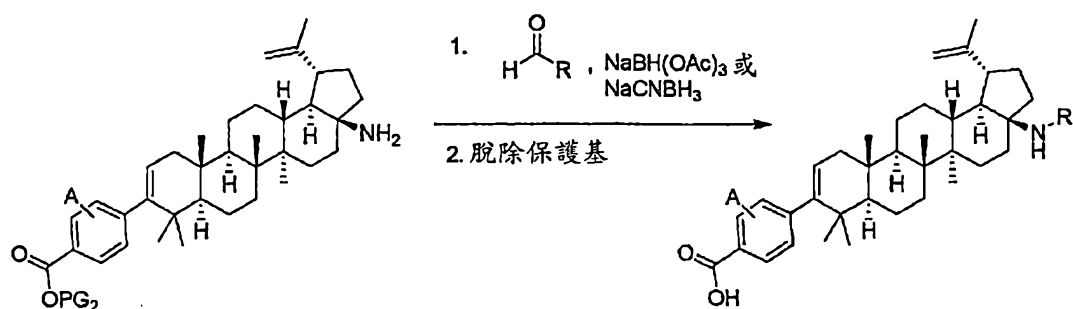
C-17一級胺可使用熟習此項技術者已知的標準方法進一步修飾。一些實例示於以下流程中。

流程 4



C-17 鹽胺可藉由在存在適當偶合試劑(諸如 HATU、DCC 及熟習此項技術者已知的其他偶合試劑)的情況下，在存在鹼(諸如休尼格氏鹼、TEA 等)的情況下，在適當溶劑(DCM、THF、DMF 等)中使羧酸與 C-17 一級胺反應來製備。水解羧酸酯，得到苯甲酸。或者，一些鹽胺可藉由用相應羧酸氯化物試劑代替酸來處理 C-17 一級胺而製備。類似地，可藉由使用磺鹽氯作為磺鹽化試劑而由 C-17 一級胺製備磺鹽胺。

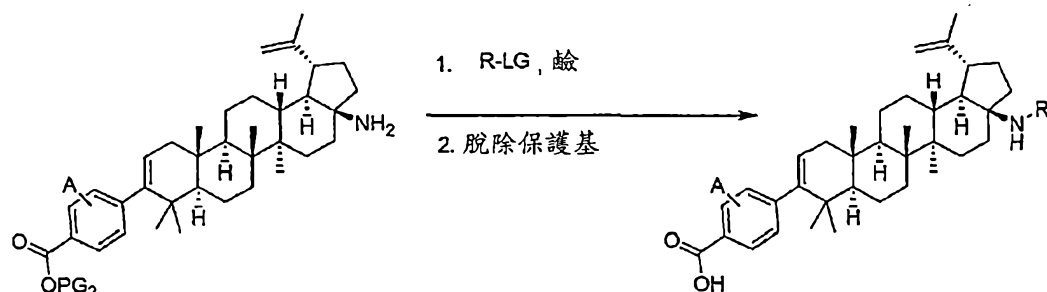
流程 5



可在還原胺化條件(例如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)下，在存在 AcOH/

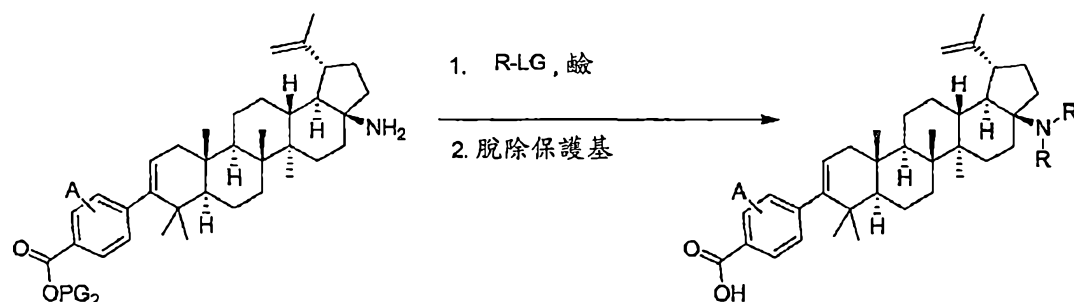
NaOAc 或 $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ 的情況下，在諸如 THF、1,4-二噁烷、DCE 或 DCM 之溶劑中用醛處理 C-17 一級胺，得到 C-17 二級胺。水解羧酸酯，獲得苯甲酸化合物。

流程 6



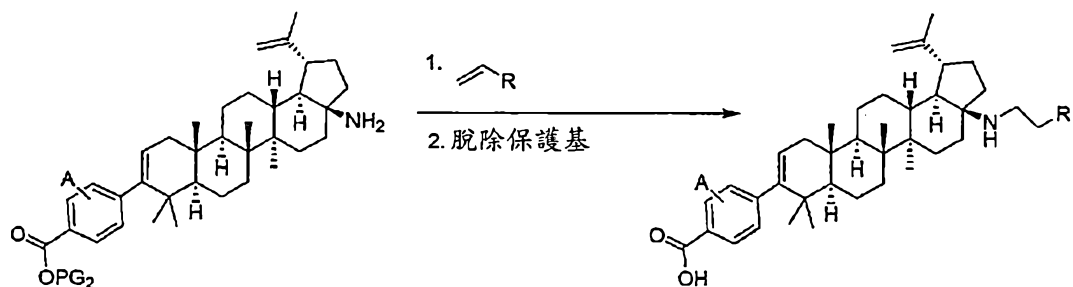
一些 C-17 胺可藉由在存在鹼的情況下用烷基化劑 (R-LG) 將 C-17 一級胺烷基化來製備，其中 LG 為離去基，諸如 (但不限於) Br、Cl、I、甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基。在有些情況下可能需要加熱。水解羧酸酯，獲得苯甲酸產物。

流程 7



在有些情況下，亦可藉由延長反應時間及加熱反應混合物來形成二烷基化產物。

流程 8

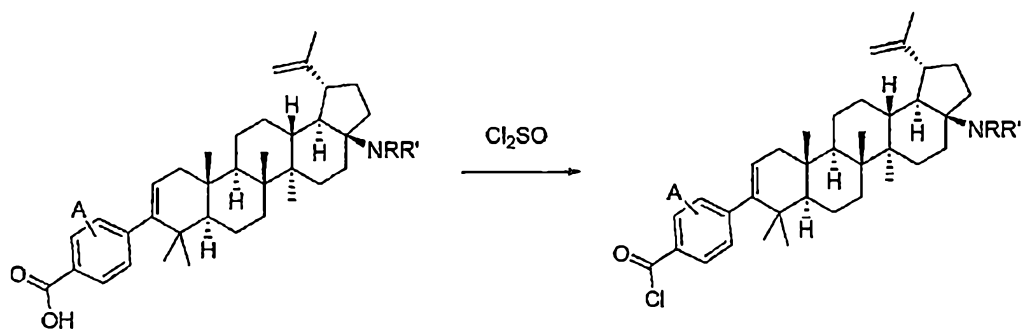


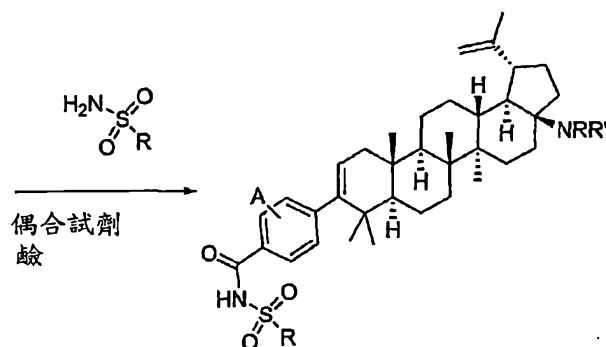
或者，可藉由對邁克爾受體(Michael acceptor)進行1,4-加成，接著水解酯來製備有些C-17胺。

取代基R、R'及R''可含有可藉由熟習此項技術者已知的方法進一步修飾之官能基(亦即COOH、COOR、OH、NHR)。修飾可在最終脫除羧酸保護基之前或之後進行，此視官能基之性質而定。

或者，可使用上文所述之有些方法或熟習此項技術者已知的其他標準方法進一步修飾(亦即烷基化、鹼化、磺鹼化等)C-17二級胺。可藉由在標準條件下氫化最終產物使異丙烯基飽和。

流程 9

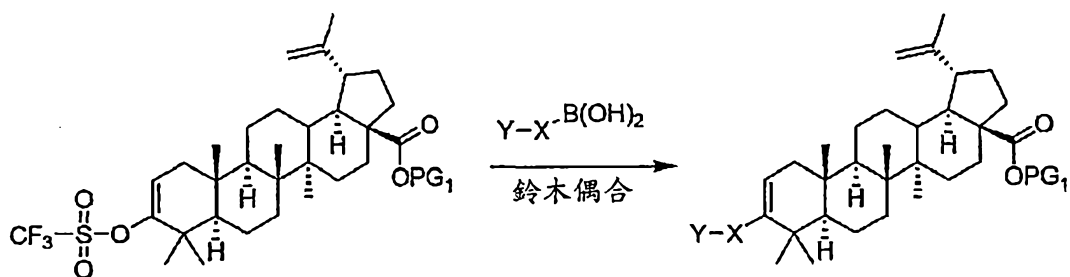




苯甲酸可藉由熟習此項技術者已知的方法進一步修飾。該等修飾之一個實例示於流程9中：可將游離苯甲酸轉化成相應酸氯化物，接著在存在鹼的情況下用相應親核試劑（例如磺醯基醯胺或脲磺醯胺）處理，得到磺醯基醯胺或醯基磺醯胺衍生物。

可藉由選擇相應酮酸在流程1所示之鈀催化交叉偶合步驟中製備式I化合物（流程10），其中C-3位置之修飾不同於苯甲酸。接著，可使用以上流程中所述之化學方法修飾C-28位置，獲得相應C-17胺基衍生物。

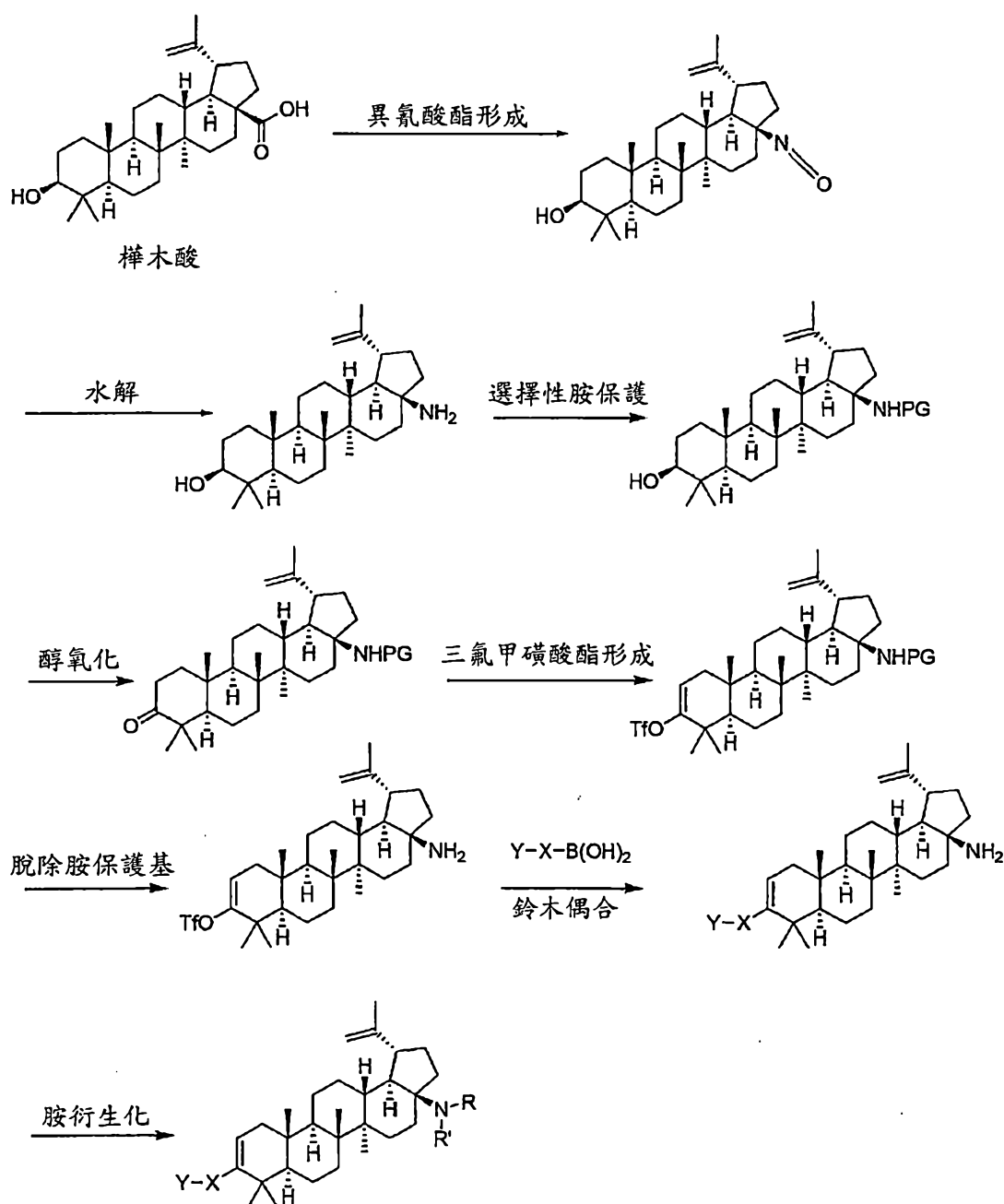
流程10



或者，可如流程11中所述由樺木酸製備式I化合物。可在不保護C-3羥基的情況下實現樺木酸之庫爾修斯重組，獲得C-17異氰酸酯，經酸水解，得到C-17胺。接著，用胺保護基（亦即F-moc、Boc）選擇性地保護C-17胺，接著在標準條件（亦即PCC，戴斯馬丁試劑等）下將C-3羥基氧化成

酮。可藉由熟習此項技術者已知的方法使酮轉化成其三氟甲磺酸酯。接著脫除胺基保護基，產生C-17未經取代之胺。經由三氟甲磺酸酯與相應酮酸之如上文所述之鈴木偶合來安裝C-3部分。接著，可如上文於先前流程中所示使C-17胺基衍生化(烷基化、醯化等)。

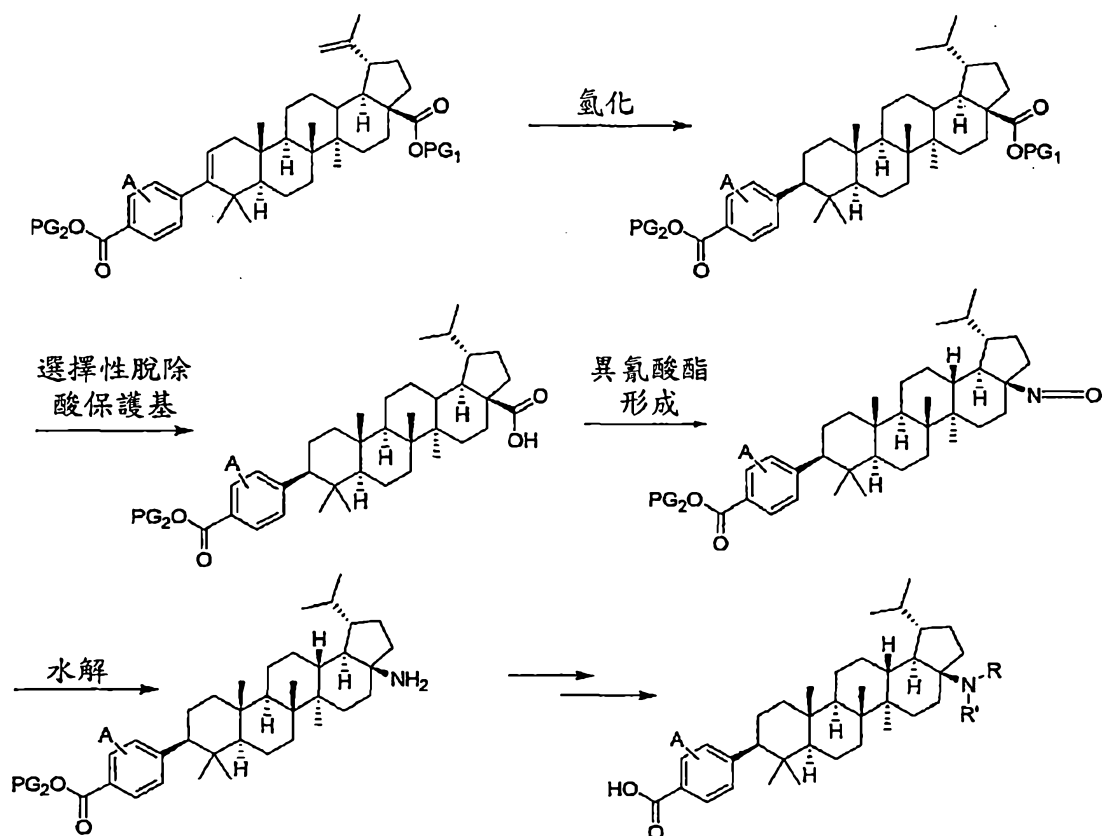
流程 11



式II化合物可使用上文關於式I化合物所述之化學方法來

製備，其中存在一個由使雙鍵飽和組成之附加步驟，如以下流程12中所示：

流程 12



式III化合物可用與上文關於式I及式II化合物所述相同的方式，使用齊墩果酸(oleanoic acid)或熊果酸(ursolic acid)代替樺木酸作為起始物質來製備。

實例

以下實例說明如上文一般性描述之式I、式II及式III化合物之典型合成。此等實例僅具說明性且不意欲以任何方式限制本發明。試劑及起始物質容易為一般技術者所獲得。

化學反應

典型程序及所選實例之表徵：

除非另外說明，否則直接使用自商業來源獲得之溶劑及試劑，且反應係在氮氣氛圍下進行。在矽膠 60(0.040 至 0.063 粒徑；EM Science 供應)上進行急驟層析。在 Bruker DRX-500f 上於 500 MHz 下(或 Bruker AV 400 MHz、Bruker DPX-300B 或 Varian Gemini 300, 300 MHz, 如所述)記錄 ^1H NMR 光譜。化學位移以相對於 $\delta\text{TMS}=0$ 之 δ 標度(ppm)報導。對於以下溶劑中之殘餘質子，使用以下內標： CDCl_3 (δ_{H} 7.26)、 CD_3OD (δ_{H} 3.30)、乙酸- d_4 (乙酸 d_4)(δ_{H} 11.6、2.07)、DMSO 混合物或 $\text{DMSO-}d_6\text{-CDCl}_3$ (δ_{H} 2.50 及 8.25)(比率為 75%:25%)，及 $\text{DMSO-}d_6$ (δ_{H} 2.50)。採用標準縮寫字描述多重性模式：s(單峰)、br. s(寬單峰)、d(雙重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、b(寬)、app(明顯)。偶合常數(J)以赫茲表示。所有液相層析(LC)資料均在使用 SPD-10AV UV-Vis 偵測器的 Shimadzu LC-10AS 液相層析儀上記錄，質譜(MS)資料係使用用於 LC 之 Micromass Platform 以電噴霧模式測定。

LC/MS 方法

方法 1

開始 % B=0，最終 % B=100，2 分鐘梯度，在 100% B 保持

流速=4 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=95% 水/5% 甲醇/10 mM 乙酸銨

溶劑 B=5% 水/95% 甲醇/10 mM 乙酸銨

管柱=Phenomenex Luna C18, 5 μm , 3.0 $\times$ 50 mm

方法 2

開始 % B=0，最終 % B=100，2分鐘梯度，在 100% B 保持

流速=1 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Phenomenex Luna C18，3 μm，2.0×30 mm

方法 3

開始 % B=0，最終 % B=100，2分鐘梯度，在 100% B 保持

流速=4 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%甲醇/10 mM乙酸銨

溶劑 B=5%水/95%甲醇/10 mM乙酸銨

管柱=Waters Xbridge C18，5 μm，4.6×50 mm

方法 4

開始 % B=0，最終 % B=100，2分鐘梯度，在 100% B 保持

流速=0.8 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%甲醇/10 mM乙酸銨

溶劑 B=5%水/95%甲醇/10 mM乙酸銨

管柱=Waters Xbridge C18，3.5 μm，2.1×50 mm

方法 5

開始 % B=15，最終 % B=100，2分鐘梯度，在 100% B 保持

流速=1 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%乙腈/10 mM乙酸銨

溶劑 B=5%水/95%乙腈/10 mM乙酸銨

管柱=Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30 mm

方法 6

開始 % B=0, 最終 % B=100, 2分鐘梯度, 在 100% B 保持

流速=1 ml/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%乙腈/10 mM乙酸銨

溶劑 B=5%水/95%乙腈/10 mM乙酸銨

管柱=Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30 mm

方法 7

開始 % B=25, 最終 % B=100, 2分鐘梯度, 在 100% B 保持

流速=1 ml/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%乙腈/10 mM乙酸銨

溶劑 B=5%水/95%乙腈/10 mM乙酸銨

管柱=Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30 mm

方法 8

開始 % B=0, 最終 % B=100, 4分鐘梯度, 在 100% B 保持

流速=5 ml/min

波長=220 nm

溶劑 A=90%水/10%甲醇/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%甲醇/0.1% TFA

管柱=Phenomenex Luna C18, 10 μ m, 3.0 $\times$ 50 mm

方法 9

開始 % B=20, 最終 % B=100, 2分鐘梯度, 在 100% B 保持

流速=1 ml/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%乙腈/10 mM乙酸銨

溶劑 B=5%水/95%乙腈/10 mM乙酸銨

管柱=Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30 mm

方法 10

開始 % B=0, 最終 % B=100, 2分鐘梯度, 在 100% B 保持

流速=1 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%甲醇/10 mM乙酸銨

溶劑 B=5%水/95%甲醇/10 mM乙酸銨

管柱=Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30 mm

方法 11

開始 % B=0, 最終 % B=100, 2分鐘梯度, 在 100% B 保持

流速=1 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=90%水/10%甲醇/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%甲醇/0.1% TFA

管柱=Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2.0 $\times$ 30 mm

方法 12

開始 % B=30, 最終 % B=100, 1分鐘梯度

流速=0.8 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=90%水/10%甲 醇/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%甲 醇/0.1% TFA

管 柱=Xbridge Phenyl， 2.1×50 mm， 2.5 μm

方法 13

開始 % B=20， 最終 % B=100， 2分鐘梯度

流速=0.8 mL/min

波長=254 nm

溶劑 A=90%水/10%甲 醇/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%甲 醇/0.1% TFA

管 柱=Xbridge Phenyl， 2.1×50 mm， 2.5 μm

方法 14

開始 % B=0， 最終 % B=100， 4分鐘梯度， 在 100% B 保持

流速=1 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%乙 腈/10 mM乙 酸 銨

溶劑 B=5%水/95%乙 腈/10 mM乙 酸 銨

管 柱=Waters BEH C18， 1.7 μm， 2.0×50 mm

方法 15

開始 % B=0， 最終 % B=100， 4分鐘梯度， 在 100% B 保持

流速=0.5 mL/min

波長=220 nm

溶劑 A=95%水/5%甲 醇/10 mM乙 酸 銨

溶劑 B=5%水 /95%甲 醇 /10 mM乙 酸 鉍

管 柱=Waters BEH C18 , 1.7 μ m , 2.0 $\times$ 50 mm

方 法 16

開 始 % B=0 , 最 終 % B=100 , 4分 鐘 梯 度 , 在 100% B保 持

流 速=1 mL/min

波 長=220 nm

溶 劑 A=90%水 /10%甲 醇 /0.1% TFA

溶 劑 B=10%水 /90%甲 醇 /0.1% TFA

管 柱=Phenomenex Luna C18 , 3 μ m , 2.0 $\times$ 30 mm

方 法 17

開 始 % B=10% , 最 終 % B=100 , 1分 鐘 梯 度 , 在 100% B
保 持

流 速=0.8 mL/min

波 長=220 nm

溶 劑 A=90%水 /10%甲 醇 /0.1% TFA

溶 劑 B=10%水 /90%甲 醇 /0.1% TFA

管 柱=Phenomenex-luna , 2.0 $\times$ 30 mm , 3.0 μ m

製 備 型 HPLC方 法 :

製 備 型 HPLC方 法 1

開 始 % B=35 , 最 終 % B=100 , 10分 鐘 梯 度 , 在 100% B保 持
8分 鐘

流 速=100 mL/min

溶 劑 A=90%水 /10%乙 腈 /0.1% TFA

溶 劑 B=10%水 /90%乙 腈 /0.1% TFA

管柱=Phenomenex Luna C8(2)，10 μ m，50×250 mm (100A)

製備型 HPLC 方法 2

開始 % B=15，最終 % B=100，12分鐘梯度，在 100% B 保持
6分鐘

流速=50 mL/min

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18，5 μ m，30×100 mm

● 製備型 HPLC 方法 3

開始 % B=20，最終 % B=100，8分鐘梯度，在 100% B 保持
10分鐘

流速=50 mL/min

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18，5 μ m，30×100 mm

● 製備型 HPLC 方法 4

開始 % B=20，最終 % B=100，15分鐘梯度，在 100% B 保持
8分鐘

流速=100 mL/min

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Phenomenex Luna C8(2)，10 μ m，50×250 mm
(100A)

製備型 HPLC 方法 5：

開始 % B=15，最終 % B=100，20分鐘梯度，在100% B保持
4分鐘

流速=50 mL/min

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18，5 μ m，30×100 mm

製備型 HPLC 方法 6

開始 % B=30，最終 % B=100，20分鐘梯度，在100% B保持
6分鐘

流速=40 mL/min

溶劑 A=90%水/10%甲醇/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%甲醇/0.1% TFA

管柱=Phenomenex Luna C18(2)，5 μ m，30×100 mm

製備型 HPLC 方法 7

開始 % B=0，最終 % B=100，30分鐘梯度，在100% B保持 8
分鐘

流速=50 mL/min

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Waters Xbridge Phenyl，5 μ m，30×100 mm

製備型 HPLC 方法 8

開始 % B=0，最終 % B=100，15分鐘梯度，在100% B保持
10分鐘

流速=50 mL/min

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Waters Xbridge Phenyl, 5 μ m, 30 $\times$ 100 mm

製備型 HPLC 方法 9

開始 % B=30, 最終 % B=100, 20分鐘梯度, 在 100% B 保持
10分鐘

流速=50 mL/min

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 $\times$ 100 mm

製備型 HPLC 方法 10

開始 % B=0, 最終 % B=100, 20分鐘梯度, 在 100% B 保持 4
分鐘

流速=50 mL/min

溶劑 A=90%水/10%乙腈/0.1% TFA

溶劑 B=10%水/90%乙腈/0.1% TFA

管柱=Waters Xbridge Phenyl, 5 μ m, 30 $\times$ 100 mm

製備型 HPLC 方法 11

開始 % B=20, 最終 % B=100, 10分鐘梯度, 在 100% B 保持
15分鐘

流速=50 ml/min

波長=220

溶劑對=水-甲醇-TFA

溶劑 A=90%水-10%甲醇-0.1% TFA

溶劑 B=10%水 -90%甲 醇 -0.1% TFA

管 柱=Waters Sunfire C18 , 5 μ m , 30 $\times$ 150 mm

分析型 HPLC 方法 :

分析型 HPLC 方法 1

開始 % B=10

最終 % B=100

梯度時間=15 min

流速=1 ml/min

波長 1=220

波長 2=254

溶劑 A=10 mM 碳酸氫銨 (pH=9.5)/95%水 /5%甲 醇

溶劑 B=10 mM 碳酸氫銨 (pH=9.5)/5%水 /95%甲 醇

管 柱=Xbridge Phenyl , 3.5 μ m , 3.0 $\times$ 150 mm

分析型 HPLC 方法 2

開始 % B=10

最終 % B=100

梯度時間=15 min

流速=1 ml/min

波長 1=220

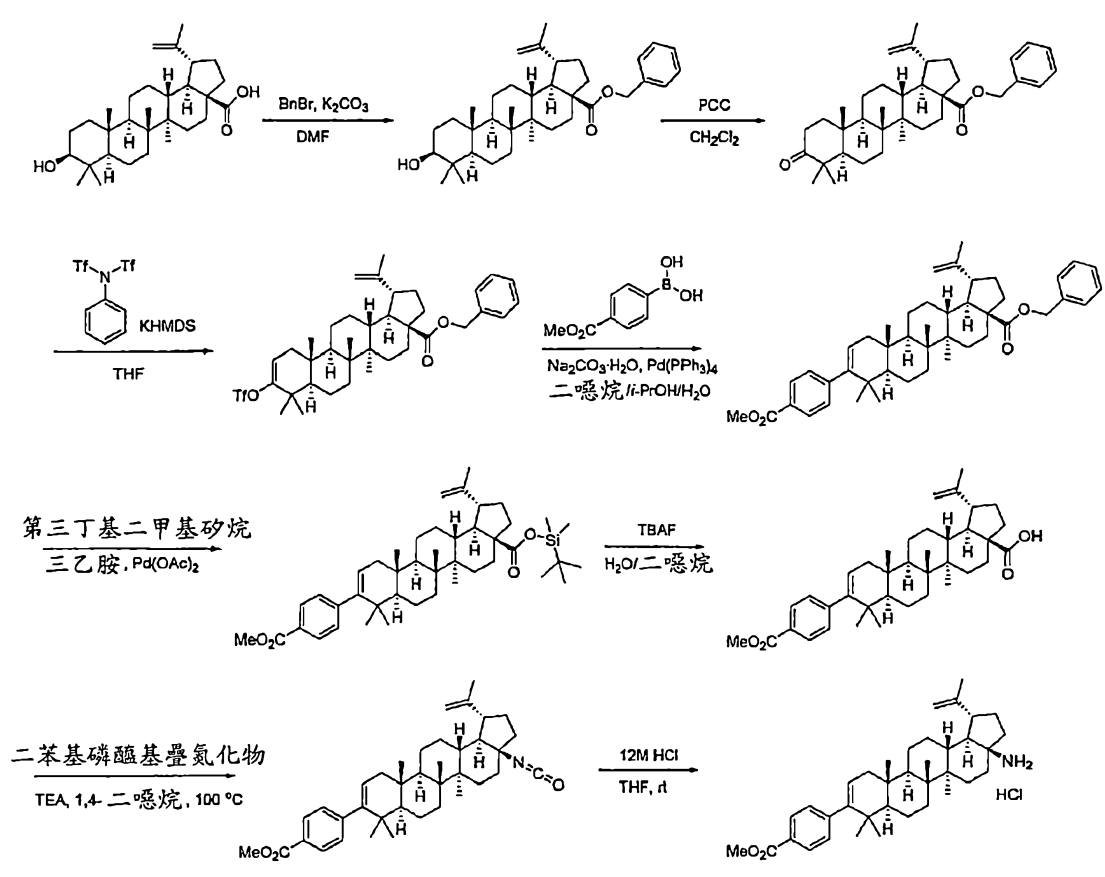
波長 2=254

溶劑 A=0.1% TFA/95%水 /5%乙 腈

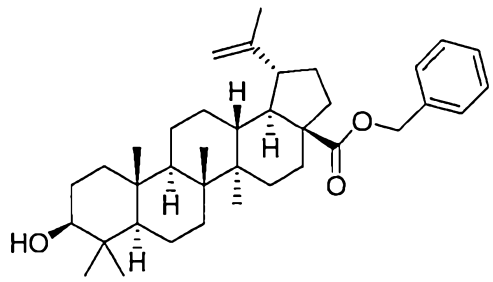
溶劑 B=0.1% TFA/5%水 /95%乙 腈

管 柱=Xbridge Phenyl , 3.5 μ m , 3.0 $\times$ 150 mm

製備化合物 :



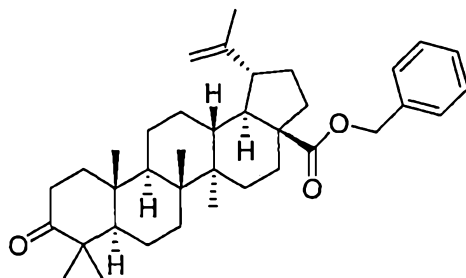
製 備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9- 羥
基-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊
并[a]萘-3a-甲 酸 苯 甲 酯。



向 樺 木 酸 (12 g , 26.3 mmol)及 碳 酸 鉀 (7.26 g , 52.6 mmol)於 DMF(150 mL)中 之 懸 浮 液 中 添 加 溴 甲 苯 (3.28 mL , 27.6 mmol)。將 混 合 物 加 熱 至 60℃後 維 持 3.5小 時，接 著 冷 卻 至 室 溫。冷 卻 時 固 體 開 始 沉 澱。用 水 (200 mL)稀 釋 混 合 物，且 藉 由 過 濾 收 集 所 形 成 之 固 體，獲 得 白 色 固 體 狀 標 題 化 合 物 (13.92 g , 25.5 mmol , 97%產 率)。¹H NMR

(500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.39-7.28 (m, 5 H), 5.16-5.06 (m, 2 H), 4.71 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.17 (ddd, $J=11.44, 5.65, 5.49$ Hz, 1 H), 3.01 (td, $J=10.99, 4.88$ Hz, 1 H), 2.27 (ddd, $J=12.36, 3.20, 3.05$ Hz, 1 H), 2.21-2.13(m, 1 H), 1.93-1.81 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.71-0.82 (m, 20 H), 0.79 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H)。

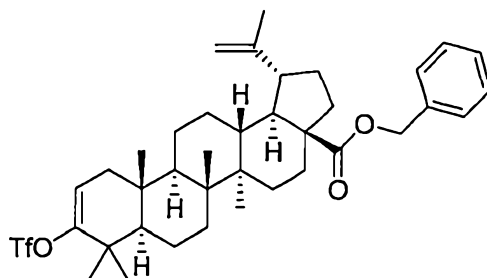
製備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸苯甲酯。



向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸苯甲酯 (7.1 g, 12.98 mmol) 於二氯甲烷 (100 mL) 中之溶液中添加 PCC (4.20 g, 19.48 mmol)。攪拌 5 分鐘後，混合物變成深絳紅色。再攪拌混合物 5.5 小時。經由矽藻土及矽膠墊過濾混合物，依序用二氯甲烷以及乙酸乙酯:己烷之 1:1 混合物洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得白色發泡體狀標題化合物 (6.92 g, 12.7 mmol, 98% 產率)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.38-7.28 (m, 5 H), 5.17-5.06 (m, 2 H), 4.72 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 4.59 (s,

1 H), 3.01 (td, $J=10.99$, 4.88 Hz, 1 H), 2.51-2.43 (m, 1 H), 2.42-2.34 (m, 1 H), 2.28 (dt, $J=12.59$, 3.17 Hz, 1 H), 2.21 (td, $J=12.28$, 3.51 Hz, 1 H), 1.94-1.82 (m, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.73-0.95 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H)。

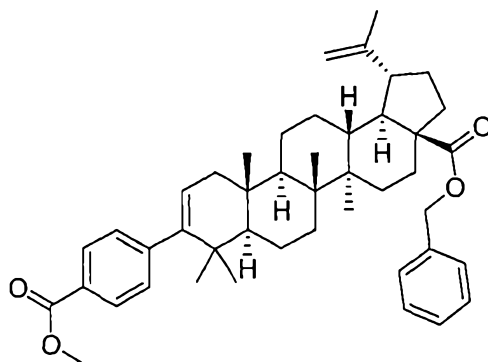
製備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-9-(三氟甲基磺醯基氧基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸苯甲酯。



將 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸苯甲酯 (29.0 g, 53.2 mmol) 於 THF (200 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C 。向溶液中添加 KHMDs (0.5 M, 於甲苯中) (213 mL, 106 mmol)。在 -78°C 下攪拌黃色溶液 25 分鐘，且經由套管添加 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺醯基甲磺醯胺 (20.92 g, 58.6 mmol) 於 THF (70 mL) 及甲苯 (30 mL) 中之溶液。在 -78°C 下攪拌溶液 3 小時。接著，再添加 1.0 g 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺醯基甲磺醯胺，且在 -78°C 下攪拌混合物。攪拌 1 小時後，用水 (300 mL) 淬滅混合物且用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取混合物。用 MgSO_4

乾燥所合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑，且在減壓下濃縮濾液，獲得黃色固體狀標題化合物 (40.0 g, 59.1 mmol)。藉由矽膠 TLC (5% EtOAc/己烷，使用哈內森氏著色劑 (Hanessian's stain) 顯色)，產物 $R_f=0.57$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 7.29-7.41 (m, 5 H), 5.54 (dd, $J=6.71, 1.53$ Hz, 1 H), 5.13-5.18 (m, 1 H), 5.05-5.12 (m, 1 H), 4.72 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.02 (td, $J=10.99, 4.58$ Hz, 1 H), 2.25-2.31 (m, 1 H), 2.22 (td, $J=12.21, 3.36$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J=17.09, 6.71$ Hz, 1 H), 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.91-1.77 (m, 17 H), 0.88 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H)。

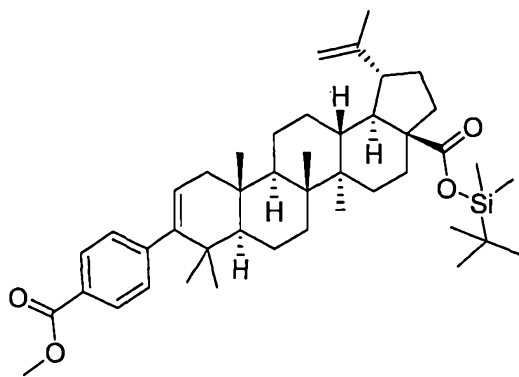
製備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸苯甲酯。



向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-9-(三氟甲基磺酰基氧基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

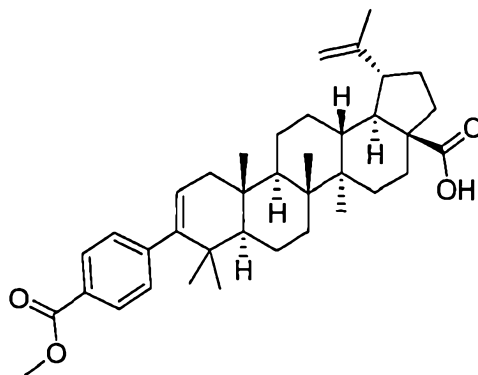
1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸苯甲酯(6.21 g, 9.18 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加2-丙醇(25 mL)及水(15 mL), 接著添加單水合碳酸鈉(3.42 g, 27.5 mmol)、4-甲氧基羰基苯基酮酸(2.478 g, 13.77 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.318 g, 0.275 mmol)。將燒瓶連接於回流冷凝器, 用N₂沖洗, 並加熱至回流隔夜。接著將混合物冷卻至室溫且用水(75 mL)稀釋。用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取混合物, 且用鹽水(75 mL)洗滌。用MgSO₄乾燥所合併之有機層, 過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物吸附於矽膠, 且藉由矽膠急驟層析法(使用0%至20%乙酸乙酯/己烷梯度)加以純化。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮, 獲得白色發泡體狀標題化合物(4.16 g, 6.28 mmol, 68.4%產率)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.92 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 7.40-7.29 (m, 5 H), 7.19 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 5.28 (dd, *J*=6.10, 1.83 Hz, 1 H), 5.19-5.07 (m, 2 H), 4.73 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.04 (td, *J*=10.91, 4.73 Hz, 1 H), 2.20-2.32 (m, 2 H), 2.09 (dd, *J*=17.24, 6.26 Hz, 1 H), 1.95-1.82 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 1.75-0.87 (m, 17 H), 0.82 (s, 3 H)。

製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸第三丁基二甲基矽烷酯。



向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-甲酸苯甲酯(3.82 g, 5.76 mmol)於二氯乙烷(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.285 mL, 9.22 mmol)、第三丁基二甲基矽烷(1.912 mL, 11.52 mmol)及乙酸鈣(II)(0.647 g, 2.88 mmol)。用N₂沖洗混合物並加熱至60℃。2小時後，使反應物冷卻至室溫，經矽藻土及矽膠墊過濾以移除固體，用25% EtOAc/己烷洗滌。在減壓下濃縮濾液，且用乙酸(25 mL)、THF(10 mL)及水(3 mL)處理。攪拌1小時後，藉由過濾收集所形成之固體並用水洗滌，獲得白色固體狀標題化合物(3.62 g, 5.27 mmol, 91% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.94 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 5.30 (dd, *J*=6.15, 1.63 Hz, 1 H), 4.75 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.92 (s, 4 H), 3.08 (td, *J*=10.92, 4.27 Hz, 1 H), 2.35-2.22 (m, 2 H), 2.17-2.06 (m, 1 H), 2.02-1.84 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 0.99 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.94 (s, 6 H), 1.78-0.90 (m, 16 H), 0.32-0.28 (m, 6 H)。

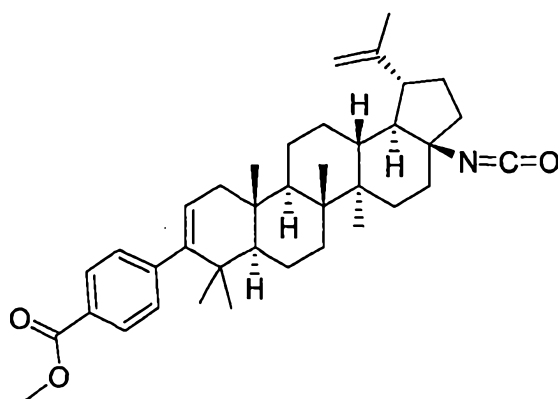
製備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸。



向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸第三丁基二甲基矽烷酯 (3.12 g, 4.54 mmol) 於二噁烷 (25 mL) 中之溶液中添加 TBAF (75 重量 %, 於水中) (2.375 g, 6.81 mmol), 且在室溫下攪拌混合物 4 小時。用 1 N HCl (25 mL) 及水 (5 mL) 稀釋反應混合物, 且用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取。合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並在減壓下部分濃縮至約 10 mL 體積。向經部分濃縮之混合物中添加 1 N HCl (50 mL)。藉由過濾收集所形成之固體並用水洗滌, 獲得白色固體狀標題化合物 (2.58 g, 4.50 mmol, 99% 產率)。LCMS: m/e 571.47 (M-H)⁻, 3.60 min (方法 1)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 9.80 (br. s., 1 H), 7.92 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 7.18 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 5.32-5.26 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.62 (br. s., 1

H), 3.90 (s, 3 H), 3.07-2.99 (m, 1 H), 2.33-2.21 (m, 2 H), 2.10 (dd, $J=17.09$, 6.10 Hz, 1 H), 2.06-1.94 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.01 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H), 1.79-0.89 (m, 17 H)。

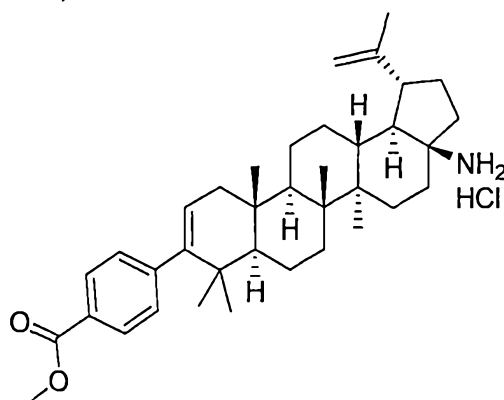
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。



向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸 (10 g, 17.46 mmol) 於 1,4-二噁烷 (200 mL) 中之漿液中依序添加三乙胺 (4.38 mL, 31.4 mmol) 及二苯基磷醯基疊氮化物 (5.82 mL, 26.2 mmol)。所得白色漿液加熱至 100°C。5 小時後，使反應物冷卻至室溫，接著用 EtOAc 稀釋且用 1 N NaOH (2×70 mL) 洗滌。用 EtOAc (2×150 mL) 萃取所合併之水層。合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮成漿液 (75 mL)，在冰箱中儲存。

隔夜。過濾漿液且用Et₂O洗滌白色固體產物。將液體濾液濃縮成黃色漿液，過濾且用Et₂O洗滌，再獲得白色固體產物。合併兩批白色固體且真空乾燥，獲得白色固體狀標題化合物(8.6 g, 15.09 mmol, 86%產率)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.0 (2 H, d, *J*=8.2 Hz), 7.2 (2 H, d, *J*=8.2 Hz), 5.3 (1 H, d, *J*=4.6 Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 2.6 (1 H, td, *J*=10.8, 5.8 Hz), 2.1-2.2 (2 H, m), 1.8-2.0 (4 H, m), 1.7-1.8 (1 H, m), 1.7 (3 H, s), 1.5-1.7 (5 H, m), 1.4-1.5 (5 H, m), 1.3-1.4 (2 H, m), 1.2-1.3 (2 H, m), 1.1 (3 H, s), 1.1-1.1 (1 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, br. s.), 1.0 (3 H, br. s.)。 ¹³C NMR (三氯甲烷-*d*) δ ppm 14.2, 15.4, 16.2, 19.2, 19.5, 20.8, 21.0, 24.7, 27.4, 29.0, 29.2, 33.3, 36.0, 37.2, 39.0, 39.0, 40.3, 41.5, 41.8, 47.8, 49.0, 49.2, 51.7, 52.6, 66.8, 71.3, 110.2, 121.3, 123.7, 127.6, 128.2, 129.8, 146.0, 148.4, 148.6, 166.9。

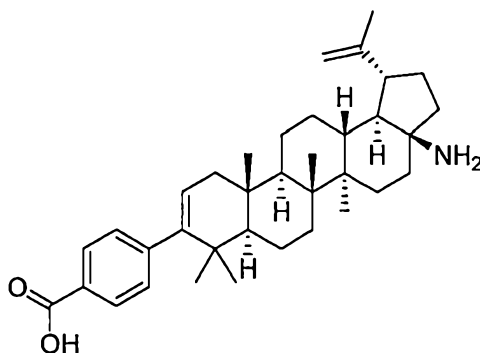
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異
 氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
 1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(5.47 g, 9.60 mmol)於
 THF(100 mL)中之混濁溶液中添加濃鹽酸(19.83 mL,
 240 mmol)。在室溫下攪拌所得均質混合物72小時,將
 反應混合物濃縮至乾燥,獲得白色固體狀 4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺
 基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
 1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(4.98 g, 8.58
 mmol, 89%產率)。LCMS: m/e 544.5 ($M+H$)⁺, 3.26 min (方
 法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3$:MeOD, MeOD鎖定) δ
 ppm 7.9 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.3 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.2 (2
 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.1 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 5.3 (1 H, d, $J=4.6$
 Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, br. s.), 3.9 (2 H, s), 3.6 (2 H, dt,
 $J=15.6, 6.6$ Hz), 3.3 (1 H, dt, $J=3.1, 1.6$ Hz), 2.6 (1 H, td,
 $J=11.0, 6.1$ Hz), 2.1 (1 H, dd, $J=17.1, 6.4$ Hz), 2.0 (1 H, d,
 $J=13.4$ Hz), 1.9-2.0 (1 H, m), 1.8-1.9 (2 H, m), 1.7-1.7 (3
 H, m), 1.6-1.7 (3 H, m), 1.5-1.6 (3 H, m), 1.5-1.5 (2 H, m),
 1.4 (1 H, br. s.), 1.3-1.4 (1 H, m), 1.2-1.3 (1 H, m), 1.1-1.2
 (2 H, m), 1.1-1.1 (1 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 0.9 (3
 H, s), 0.9 (3 H, s)。

實例 1

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

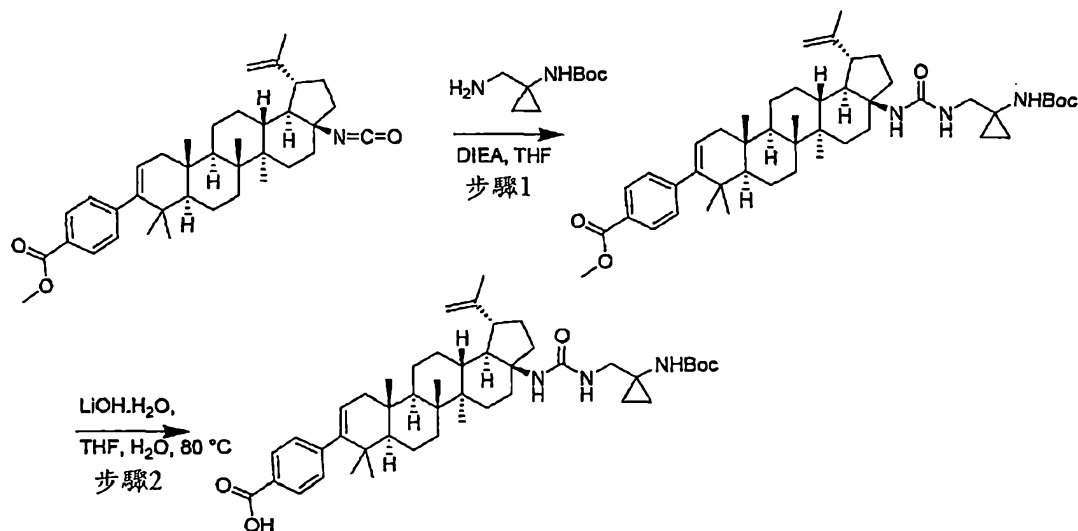


標題化合物係在製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯期間以副產物形式形成。藉由逆相製備型 HPLC 加以純化，獲得灰白色固體 (100 mg, 3.5% 產率) 單三氟乙酸鹽。LCMS: m/z 530 ($M+H^+$)，滯留時間 2.29 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H) 0.95 (br. s., 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.06 (s, 3 H) 1.09-1.22 (m, 4 H) 1.22-1.30 (m, 1 H) 1.30-1.47 (m, 3 H) 1.49-1.57 (m, 4 H) 1.58-1.72 (m, 6 H) 1.73 (s, 3 H) 1.74-1.91 (m, 4 H) 1.91-1.99 (m, 1 H) 2.02-2.18 (m, 2 H) 2.51-2.63 (m, 1 H) 4.71 (s, 1 H) 4.81 (s, 1 H) 5.29 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

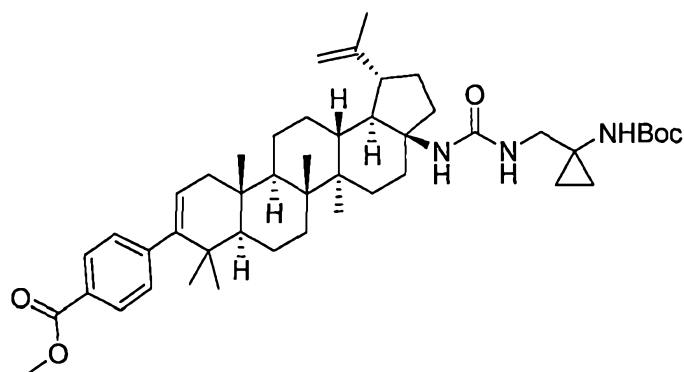
第 1 部分：脲

實例 2

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

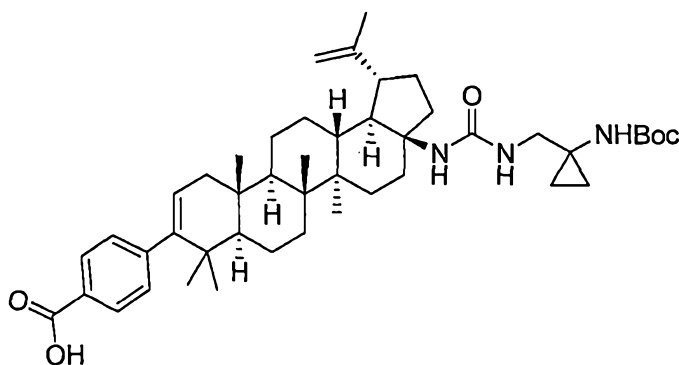


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(600 mg, 1.053 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.734 mL, 4.21 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加1-(胺基甲基)環丙基胺基甲酸第三丁酯(294 mg, 1.579 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物。16小時後，濃縮溶劑。將粗物質溶解於THF(1 mL)及MeOH(2 mL)中，過濾並藉由逆相製備型HPLC(方法1)加以純化，獲得白色固體狀標題化合物(499.5 mg, 58%產率)。LCMS: m/e 756.7 ($M+H$)⁺, 2.75 min (方法7)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.0 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.2 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 5.3-5.3 (1 H, m), 5.1 (1 H, br. s.), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 3.5-3.5 (1 H, m), 3.4 (1 H, d, $J=14.3$ Hz), 2.8 (1 H, br. s.), 2.6 (1 H, d, $J=12.8$ Hz), 2.4 (1 H, dd, $J=12.2, 8.2$ Hz), 2.1 (1 H, dd, $J=17.4, 6.4$ Hz), 1.9-2.1 (2 H, m), 1.8 (1 H, d, $J=13.4$ Hz), 1.7-1.8 (1 H, m), 1.7 (3 H, s), 1.7-1.7 (2 H, m), 1.5-1.7 (3 H, m), 1.5 (9 H, s), 1.4-1.5 (5 H, m), 1.2-1.3 (1 H, m), 1.1-1.2 (2 H, m), 1.1 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 0.9 (6 H, s), 0.8-0.9 (3 H, m)。¹³C NMR (三氯甲烷-*d*) δ ppm 14.1, 15.4, 16.1, 19.0, 19.5, 20.7, 20.8, 24.8, 27.0, 28.1, 29.1, 29.2, 29.4, 31.4, 33.2, 35.1, 36.0, 36.6, 37.2, 40.4, 41.4, 41.6, 46.0, 49.1, 49.6, 51.7, 52.5, 77.3, 80.1, 109.9, 123.7, 127.6, 128.2, 129.8, 146.0, 148.4, 149.2, 167.0。

步驟 2. 製備 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-

3a-((1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五
 甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

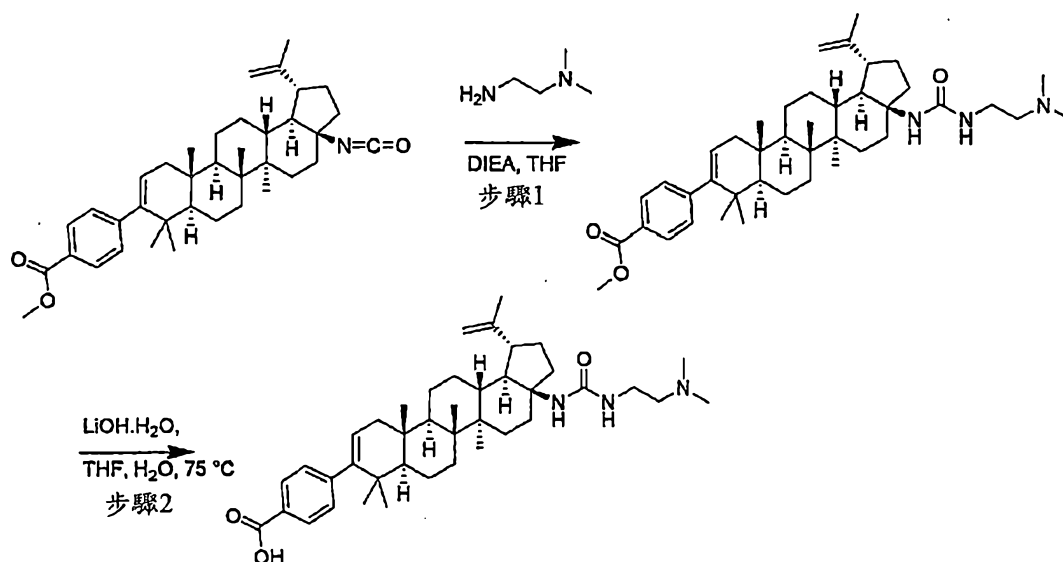


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-
 ((1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙基)甲基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-
 五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (91 mg, 0.12
 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加單水合氫氧化鋰 (20.2
 mg, 0.481 mmol) 於水 (1.00 mL) 中之溶液。在 80°C 下攪拌
 反應混合物 3 小時。濃縮反應物且藉由逆相製備型 HPLC、
 使用製備型 HPLC 方法 2 加以純化。用飽和 NaHCO₃ 水溶液
 (100 mL) 處理含有產物峰之 HPLC 溶離份，合併並濃縮。
 用 H₂O (8 mL) 濕磨所得殘餘物且用 THF (30 mL) 與 EtOAc (50
 mL) 之混合物萃取。用鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，
 過濾並濃縮，獲得白色固體狀標題化合物 (58.1 mg, 0.069
 mmol, 57.7% 產率)。LCMS: m/e 742.6 (M+H)⁺, 2.13 min
 (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.9 (2 H, d,
 J=7.9 Hz), 7.2 (2 H, d, J=8.2 Hz), 5.3 (1 H, d, J=6.1 Hz),
 4.8 (1 H, s), 4.6 (1 H, s), 3.9-4.0 (1 H, m), 3.3 (2 H, d,

$J=9.5$ Hz), 2.7 (1 H, br. s.), 2.6 (1 H, d, $J=13.4$ Hz), 2.4 (1 H, dd, $J=11.7, 8.7$ Hz), 2.2 (1 H, dd, $J=17.2, 6.3$ Hz), 1.9-2.0 (3 H, m), 1.7-1.8 (2 H, m), 1.7 (3 H, s), 1.7-1.7 (1 H, m), 1.5-1.6 (3 H, m), 1.5-1.5 (6 H, m), 1.5 (9 H, s), 1.4 (2 H, d, $J=2.1$ Hz), 1.2-1.4 (6 H, m), 1.2 (3 H, s), 1.1-1.1 (2 H, m), 1.0 (6 H, br. s.), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 0.9-0.9 (1 H, m)。 ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 11.2, 13.9, 15.5, 16.1, 18.4, 18.6, 20.0, 20.7, 21.6, 23.9, 25.6, 27.5, 27.8, 29.1, 29.1, 29.8, 29.9, 30.0, 33.8, 35.7, 36.5, 37.6, 37.7, 40.8, 41.9, 42.1, 49.9, 49.9, 53.3, 63.8, 67.3, 79.2, 109.5, 124.1, 128.7, 130.1, 146.8, 150.4, 157.5, 159.2。

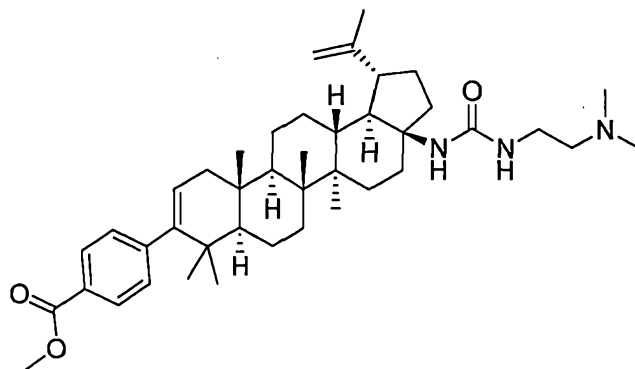
實例 3

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

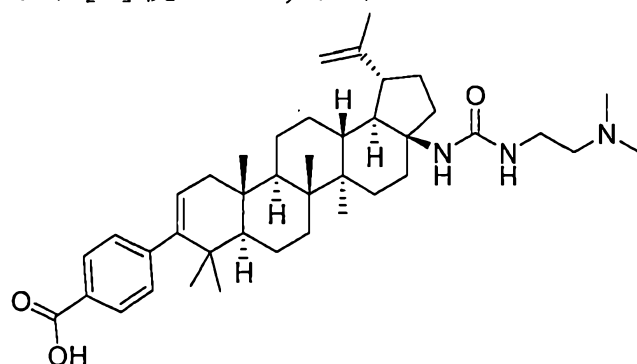
3a-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(610.0 mg, 1.071 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.559 mL, 3.21 mmol)及 *N,N*-二甲基乙二胺(0.353 mL, 3.21 mmol)。在 25℃ 下攪拌反應混合物。18 小時後，用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物且用 1 N HCl(5 mL)處理。將混合物濃縮成糊狀物，接著用 EtOAc 濕磨，過濾並用 Et₂O 洗滌。保留白色固體，且濃縮液體濾液，並將濕磨及過濾步驟再重複兩次。在真空烘箱中乾燥所合併之白色固體產物，獲得標題化合物(650.0 mg, 0.958 mmol, 90%產率)。LCMS: *m/e* 658.4 (*M*+*H*)⁺, 4.25 min (方法 8)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.9 (2 H, d, *J*=8.5 Hz), 7.2 (2 H, d, *J*=8.2 Hz), 5.3 (1 H, dd, *J*=6.3, 1.7 Hz), 4.8 (1 H, s), 4.6 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 3.7-3.8 (1 H, m), 3.5-3.6 (1 H, m),

3.2 (2 H, br. s.), 2.9 (6 H, br. s.), 2.7-2.7 (1 H, m), 2.6 (1 H, d, $J=13.4$ Hz), 2.4 (1 H, dd, $J=11.6, 8.2$ Hz), 2.1 (1 H, dd, $J=17.2, 6.3$ Hz), 2.0-2.1 (1 H, m), 1.8-1.9 (1 H, m), 1.8 (1 H, d, $J=12.8$ Hz), 1.7 (3 H, s), 1.7 (1 H, d, $J=6.7$ Hz), 1.6-1.7 (1 H, m), 1.5-1.6 (2 H, m), 1.5 (4 H, d, $J=2.7$ Hz), 1.3-1.4 (5 H, m), 1.2-1.3 (1 H, m), 1.1 (3 H, s), 1.0-1.1 (2 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0-1.0 (3 H, m), 0.9 (6 H, s)。¹³C NMR (三氯甲烷-*d*) δ ppm 14.2, 15.8, 16.3, 18.4, 19.2, 19.5, 20.7, 21.1, 25.0, 27.1, 29.1, 29.5, 29.6, 33.3, 35.3, 35.4, 36.0, 37.2, 37.3, 40.3, 41.4, 41.7, 43.4, 46.7, 49.3, 51.7, 52.6, 53.4, 58.9, 63.9, 77.3, 109.8, 123.9, 127.6, 128.2, 129.8, 145.9, 148.5, 149.4, 157.5, 167.0。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

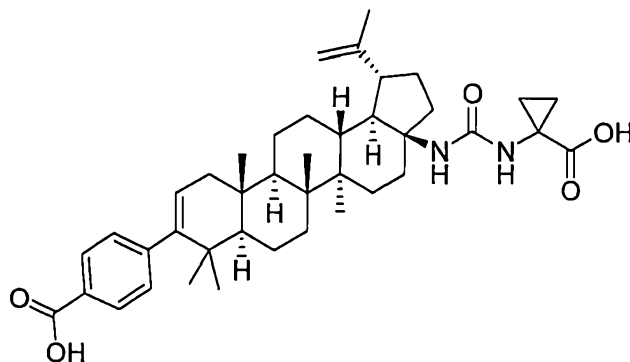


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.255 g, 0.388 mmol)於THF(5 mL)中之混濁溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.049 g, 1.16 mmol)於水(1.00 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至75℃後維持18小時。接著, 用1 N HCl(1 mL)處理反應物且真空濃縮, 吸附於矽膠(3.5 g)上, 裝載於矽膠管柱(12 g濾筒)上且用90:10 DCM:MeOH溶離, 獲得白色固體狀標題化合物(237 mg, 0.368 mmol, 95%產率)。LCMS: m/e 644.4 ($M+H$)⁺, 3.95 min (方法8)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.9 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.2 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.9 (1 H, s), 5.3-5.3 (1 H, m), 4.8 (1 H, d, $J=1.8$ Hz), 4.6 (1 H, s), 3.7-3.8 (1 H, m), 3.4-3.6 (2 H, m), 3.4 (1 H, s), 3.2-3.3 (2 H, m), 2.9 (6 H, s), 2.7 (1 H, td, $J=11.1$, 5.0 Hz), 2.6 (1 H, dd, $J=10.2$, 3.2 Hz), 2.4 (1 H, dd, $J=12.1$, 8.1 Hz), 2.2 (1 H, dd, $J=17.4$, 6.4 Hz), 1.9-2.0 (2 H, m), 1.8 (1 H, d, $J=13.4$ Hz), 1.7 (3 H, s), 1.7 (1 H, br. s.), 1.7-1.7 (1 H, m), 1.6-1.6 (2 H, m), 1.5-1.6 (4 H, m), 1.4-1.4 (5 H, m), 1.3-1.4 (3 H, m), 1.2 (3 H, s), 1.1-1.1 (1 H, m), 1.0-1.1 (6 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s)。¹³C NMR (*MeOD*) δ ppm 14.5, 16.3, 16.8, 19.2, 20.6, 21.3, 22.2, 26.3, 28.2, 29.7, 30.4, 30.5, 34.5, 36.2, 36.4, 37.1, 38.2, 38.4, 41.5, 42.6, 42.8, 43.6, 48.1, 49.0, 49.3, 49.3, 50.4, 50.6, 54.0, 55.6, 59.9, 64.9, 110.3, 111.1, 124.8, 129.3, 130.7, 147.5, 150.9, 160.4。

實例 4

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(1-羧基環丙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

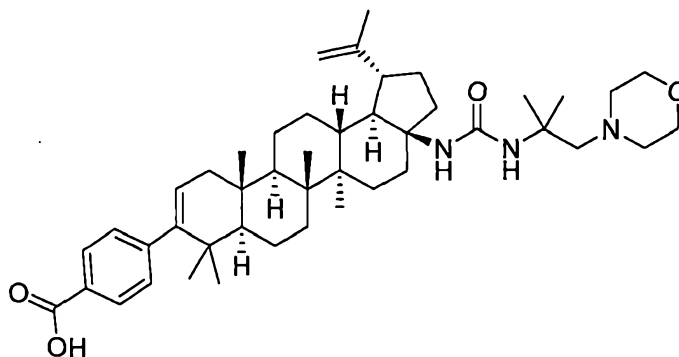


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 25%)，例外為在步驟 1 中使用 1-胺基環丙-1-甲酸乙酯鹽酸鹽代替 *N,N*-二甲基乙二胺。LCMS: m/e 657.3 ($M+H$)⁺, 4.18 min (方法 8)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.9 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.2 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.3-5.3 (1 H, m), 4.8 (1 H, br. s.), 4.6 (1 H, br. s.), 3.7-3.8 (1 H, m), 3.6-3.6 (1 H, m), 3.5-3.6 (1 H, m), 2.5-2.7 (2 H, m), 2.4 (1 H, dd, $J=12.1, 8.4$

Hz), 2.2 (1 H, dd, $J=17.1, 6.4$ Hz), 2.0 (1 H, d, $J=11.9$ Hz), 1.9 (2 H, dt, $J=6.6, 3.2$ Hz), 1.8-1.9 (2 H, m), 1.7-1.8 (4 H, m), 1.4-1.7 (7 H, m), 1.4 (3 H, td, $J=13.1, 4.0$ Hz), 1.3 (3 H, t, $J=11.7$ Hz), 1.2 (3 H, s), 1.1-1.1 (3 H, m), 1.1 (3 H, d, $J=2.4$ Hz), 1.0 (3 H, s), 1.0 (2 H, s), 0.9 (1 H, m)。

實例 5

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-甲基-1-嗎啉基丙-2-基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

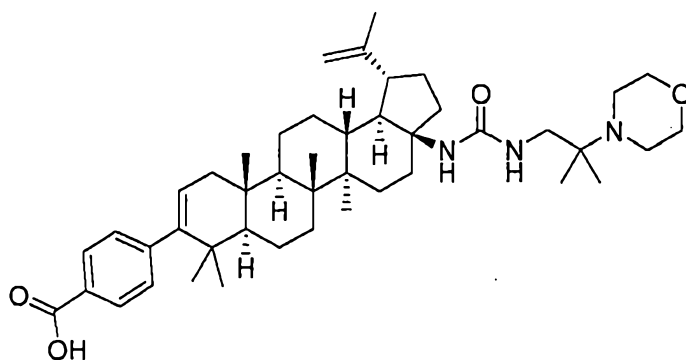


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 16%)，例外為

在步驟1中使用2-甲基-2-嗎啉基丙-1-胺代替 *N,N*-二甲基乙二胺。LCMS: m/e 714.3 ($M+H$)⁺, 3.97 min (方法8)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.9 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.2 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.3 (1 H, d, $J=4.6$ Hz), 4.7 (1 H, br. s.), 2.5-2.7 (1 H, m), 2.2 (1 H, dd, $J=16.9, 6.0$ Hz), 2.1 (1 H, dd, $J=13.3, 9.9$ Hz), 1.9-2.0 (2 H, m), 1.8-1.9 (3 H, m), 1.8 (3 H, br. s.), 1.7-1.8 (1 H, m), 1.6-1.7 (5 H, m), 1.5-1.6 (3 H, m), 1.4 (2 H, d, $J=13.4$ Hz), 1.3-1.4 (1 H, m), 1.2 (3 H, br. s.), 1.1 (3 H, br. s.), 1.1 (3 H, br. s.), 1.0 (3 H, br. s.), 1.0 (3 H, br. s.)。

實例6

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-甲基-2-嗎啉基丙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

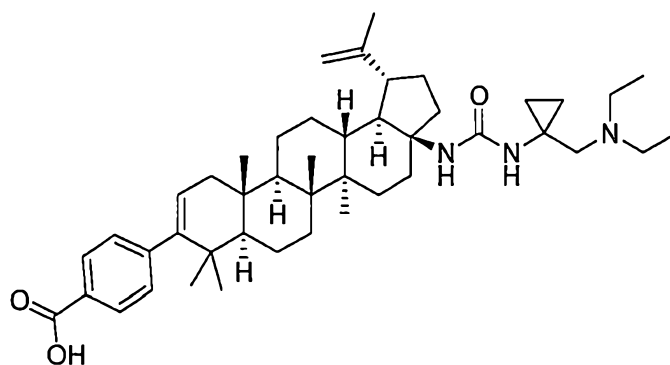


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率20%)，例外為在步驟1中使用2-甲基-2-嗎啉基丙-1-胺代替*N,N*-二甲基乙二胺。LCMS: m/e 714.3 ($M+H$)⁺, 3.95 min (方法8)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.9 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.2 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.3 (1 H, d, $J=6.1$ Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, s), 4.1 (2 H, d, $J=12.2$ Hz), 3.7-3.9 (2 H, m), 3.5-3.6 (2 H, m), 3.4-3.5 (2 H, m), 3.2 (2 H, t, $J=11.9$ Hz), 2.6-2.7 (2 H, m), 2.4 (1 H, dd, $J=12.1, 8.4$ Hz), 2.2 (1 H, dd, $J=17.1, 6.1$ Hz), 2.0 (1 H, t, $J=10.8$ Hz), 1.8-1.9 (1 H, m), 1.8 (1 H, br. s.), 1.7 (3 H, s), 1.7 (1 H, td, $J=13.3, 3.4$ Hz), 1.6-1.6 (2 H, m), 1.5-1.6 (4 H, m), 1.4-1.5 (3 H, m), 1.4-1.4 (6 H, m), 1.3 (1 H, d, $J=9.5$ Hz), 1.1 (3 H, s), 1.1 (3 H, br. s.), 1.1 (3 H, br. s.), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s)。

實例7

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(1-((二乙基胺基)甲基)環丙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

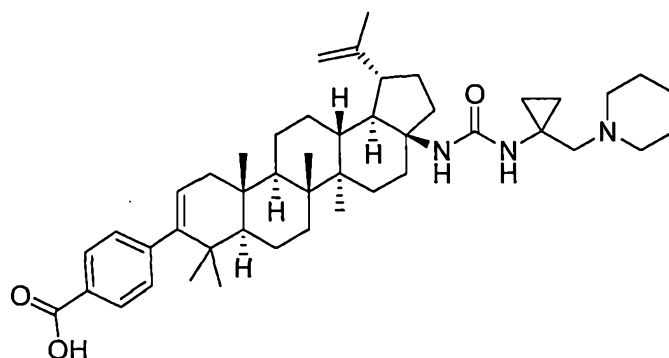


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率25%)，例外為在步驟1中使用 1-((二乙基胺基)甲基)環丙胺二鹽酸鹽代替 *N,N*-二甲基乙二胺。LCMS: m/e 698.3 ($M+H$)⁺, 3.97 min (方法8)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.9-8.0 (2 H, m), 7.2-7.3 (2 H, m), 5.3 (1 H, dd, $J=4.0, 1.8$ Hz), 4.8 (1 H, br. s.), 4.7 (1 H, br. s.), 3.2-3.3 (4 H, m), 2.6 (1 H, d, $J=12.8$ Hz), 2.5-2.6 (1 H, m), 2.3-2.4 (1 H, m), 2.2 (1 H, dd, $J=16.0, 5.3$ Hz), 1.9-2.0 (1 H, m), 1.7-1.8 (3 H, m), 1.7 (3 H, br. s.), 1.6-1.7 (4 H, m), 1.5 (4 H, d, $J=7.3$ Hz), 1.4-1.5 (2 H, m), 1.4 (8 H, dd, $J=7.0, 5.2$ Hz), 1.3 (2 H, br. s.), 1.1-1.2 (1 H, m), 1.1 (3 H, br. s.), 1.1 (6 H, br. s.), 1.0 (3

H, d, $J=1.5$ Hz), 1.0 (3 H, br. s.), 0.9 (3 H, br. s.)。

實例 8

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(1-(哌啶-1-基甲基)環丙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

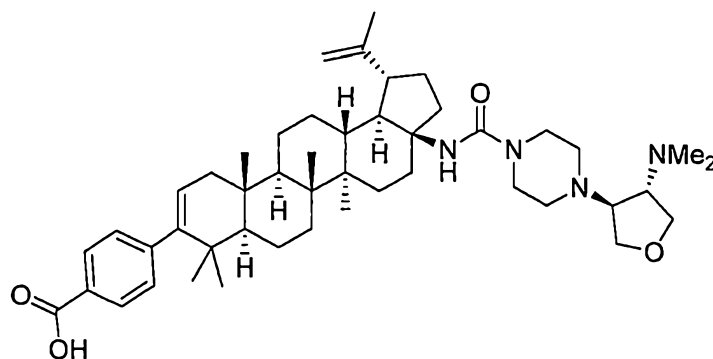


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，例外為在步驟 1 中使用 1-(哌啶-1-基甲基)環丙胺二鹽酸代替 *N,N*-二甲基乙二胺。LCMS: m/e 710.6 ($M+H$)⁺, 2.00 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.9 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.2 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 5.3 (1 H, d, $J=4.9$ Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H,

s), 3.5-3.7 (2 H, m), 3.3 (1 H, s), 3.2-3.3 (2 H, m), 3.0 (2 H, ddd, $J=12.0, 8.5, 3.7$ Hz), 2.6 (1 H, d, $J=13.4$ Hz), 2.6 (1 H, td, $J=10.9, 5.0$ Hz), 2.4 (1 H, dd, $J=11.9, 8.2$ Hz), 2.2 (1 H, dd, $J=17.1, 6.4$ Hz), 1.9-2.1 (3 H, m), 1.7-1.9 (5 H, m), 1.7 (3 H, s), 1.7-1.7 (1 H, m), 1.5-1.7 (8 H, m), 1.3-1.5 (6 H, m), 1.2-1.2 (1 H, m), 1.1 (1 H, d, $J=4.0$ Hz), 1.1 (3 H, s), 1.1 (6 H, br. s.), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 0.9-0.9 (2 H, m)。

實例 9

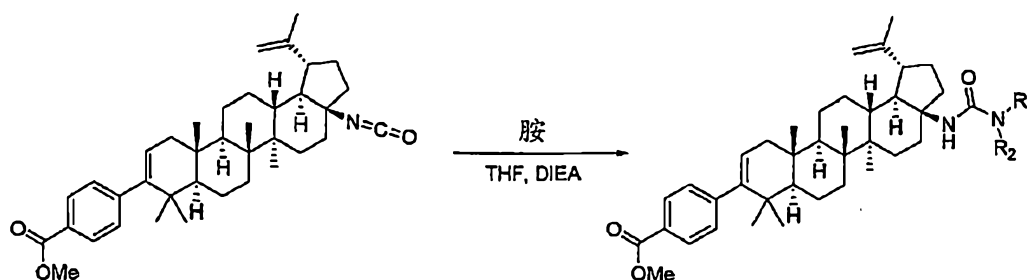
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-((3S,4S)-4-(二甲基胺基)四氫呋喃-3-基)哌嗪-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

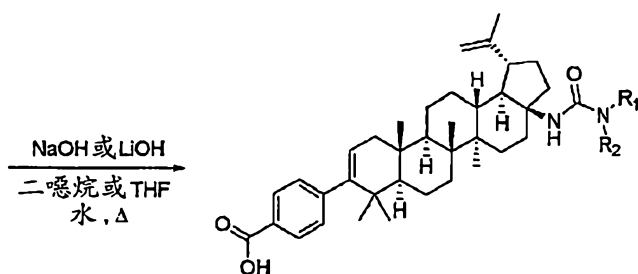


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，

由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率20%)，例外為在步驟1中使用(3S,4S)-*N,N*-二甲基-4-(哌嗪-1-基)四氫呋喃-3-胺代替*N,N*-二甲基乙二胺。LCMS: m/e 755.6 ($M+H$)⁺, 1.85 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ =7.93 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.23 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.31 (d, J =6.1 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 4.09 (d, J =3.4 Hz, 1 H), 4.05 (d, J =4.9 Hz, 2 H), 4.02 (td, J =3.5, 6.8 Hz, 1 H), 3.96 (td, J =5.1, 10.1 Hz, 1 H), 3.73 (d, J =5.2 Hz, 1 H), 3.56-3.41 (m, 4 H), 2.96 (s, 6 H), 2.87-2.66 (m, 5 H), 2.59 (d, J =13.1 Hz, 1 H), 2.45 (dd, J =8.7, 11.7 Hz, 1 H), 2.16 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.97-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.82 (m, 1 H), 1.82-1.74 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 1.66-1.54 (m, 3 H), 1.51 (d, J =12.5 Hz, 4 H), 1.45-1.26 (m, 6 H), 1.23-1.15 (m, 2 H), 1.13 (s, 3 H), 1.10 (d, J =13.4 Hz, 2 H), 1.06 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

形成C-17脲之一般程序：





步驟1：製備 C-17 脲甲酯之一般程序

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯於 THF(約 0.1 M)中之溶液中添加休尼格氏鹼(3至9當量)及胺(3當量)。在室溫下攪拌混合物 2 至 72 小時。濃縮反應混合物且再溶解於 THF 與甲醇之混合物中，且通常添加數滴水。過濾混合物且藉由逆相製備型 HPLC 加以純化。

步驟2：使用 NaOH 或 LiOH·H₂O 水解苯甲酸酯之一般程序

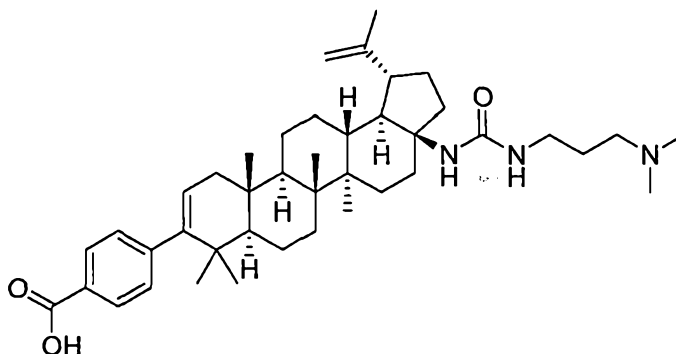
將以上步驟 1 中所形成之 C-17 脲溶解於 1,4-二噁烷或 THF 中，獲得約 0.1 M 溶液。向混合物中添加 1 N NaOH 水溶液(4當量)，且將其加熱至 50℃ 至 85℃。加熱 2 至 48 小時後，使混合物冷卻至室溫。藉由逆相製備型 HPLC 純化粗混合物。

或者，可如下進行酯水解：將以上步驟 1 中所形成之 C-17 脲溶解於 1,4-二噁烷或 THF 中，獲得約 0.1 M 溶液。依序向溶液中添加水(比率為 4:1 或 5:1 之有機 1,4-二噁烷或 THF:水)及 LiOH·H₂O(5 至 12 當量)。將混合物加熱至 50℃ 至 85℃。加熱短如 60 秒至長達 24 小時後，使混合物冷卻至室

溫。藉由逆相製備型HPLC純化粗混合物。

實例 10

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(3-(二甲基胺基)丙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

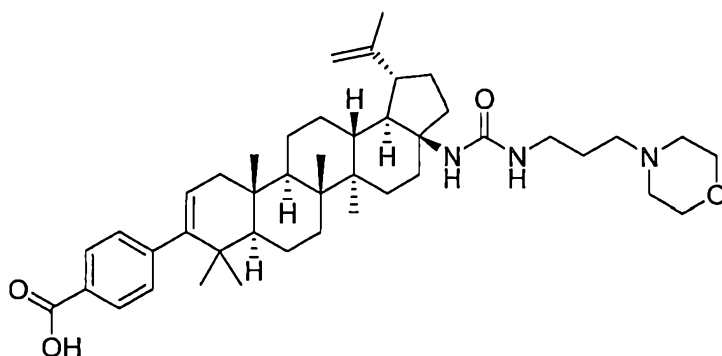


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N,N*-二甲基丙-1,3-二胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型HPLC純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物(60 mg, 32.7%產率)。LCMS: m/z 658 ($M+H^+$)，滯留時間 1.86 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0.97 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.07 (s, 6 H), 1.11-1.13 (m, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 1.17-1.22 (m, 1 H), 1.28-1.48 (m, 5 H), 1.48-1.64 (m, 6 H), 1.64-1.83 (m, 7 H), 1.83-2.01 (m, 4 H), 2.18 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.37 (dd, $J=12.21, 8.24$ Hz, 1 H), 2.58-2.68 (m, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 3.13 (td, $J=7.02, 1.83$ Hz, 2 H), 3.25 (td, $J=6.49, 0.76$ Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.78 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J=6.10, 1.22$ Hz, 1 H), 7.25 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.95 (m,

$J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 11

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(3-嗎啉基丙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

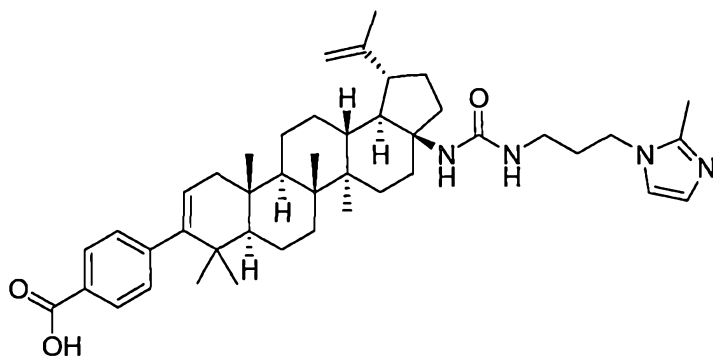


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 3-嗎啉基丙-1-胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (85 mg, 43% 產率)。LCMS: m/z 700 ($M+H^+$)，滯留時間 1.89 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0.97 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.07 (s, 6 H), 1.11-1.13 (m, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 1.17-1.21 (m, 1 H), 1.28-1.47 (m, 5 H), 1.50-1.63 (m, 6 H), 1.64-1.72 (m, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.75 (s, 3 H), 1.76-1.83 (m, 2 H), 1.87 (td, $J=12.21, 3.36$ Hz, 1 H), 1.91-1.99 (m, 3 H), 2.18 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J=12.05, 8.09$ Hz, 1 H), 2.58-2.67 (m, 2 H), 3.11-3.20 (m, 4 H), 3.25-3.31 (m, 2 H), 3.45 (t, $J=12.97$ Hz, 2 H), 3.81 (t, $J=12.51$ Hz, 2 H), 4.11

(d, $J=12.82$ Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 5.33 (dd, $J=6.10, 1.83$ Hz, 1 H), 7.24 (m, $J=8.55$ Hz, 2 H), 7.95 (m, $J=8.55$ Hz, 2 H)。

實例 12

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

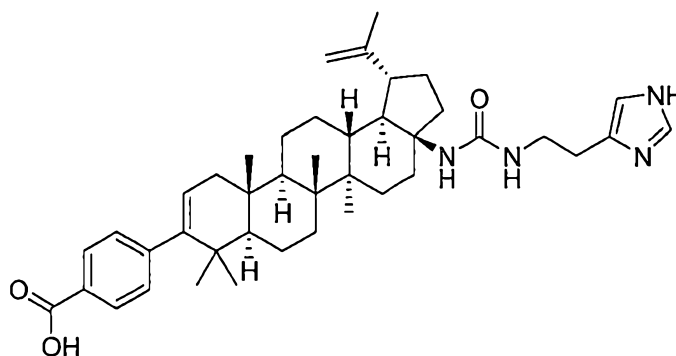


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙-1-胺二鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (40 mg, 21% 產率)。LCMS: m/z 709 ($M+H^+$)，滯留時間 1.83 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0.97 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.07 (s, 6 H), 1.12 (d, $J=13.43$ Hz, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 1.17-1.22 (m, 1 H), 1.27-1.46 (m, 5 H), 1.47-1.64 (m, 6 H), 1.66-1.82 (m, 7 H), 1.83-1.98 (m, 2 H), 2.04 (quin, $J=6.94$ Hz, 2 H), 2.18 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.38 (dd, $J=12.36, 8.09$ Hz, 1 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 2.66 (s, 3

H), 3.18 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H), 4.18 (t, $J=7.17$ Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 4.78 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J=6.26, 1.68$ Hz, 1 H), 7.24 (m, $J=8.55$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 7.95 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 13

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

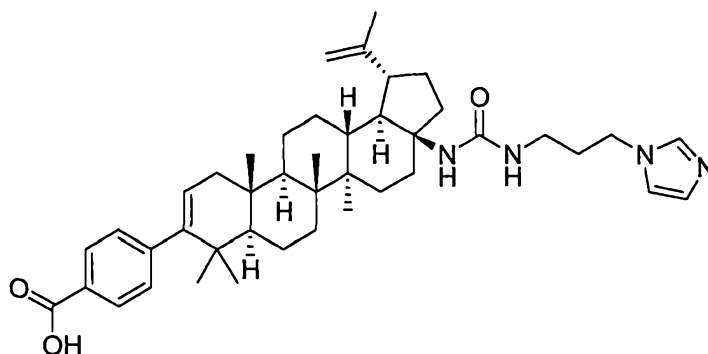


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用組織胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (23 mg, 11% 產率)。LCMS: m/z 667 ($M+H^+$)，滯留時間 1.79 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0.97 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.07-1.11 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 1.13-1.20 (m, 1 H), 1.26-1.45 (m, 5 H), 1.49-1.68 (m, 7 H), 1.71 (d, $J=11.60$ Hz, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.75-1.94 (m, 4 H), 2.17 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.31 (dd, $J=12.36, 8.09$ Hz, 1 H), 2.54-2.64

(m, 2 H), 2.90 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H), 3.45 (t, $J=6.87$ Hz, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.76 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J=6.10$, 1.83 Hz, 1 H), 7.24 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 8.84 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H)。

實例 14

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

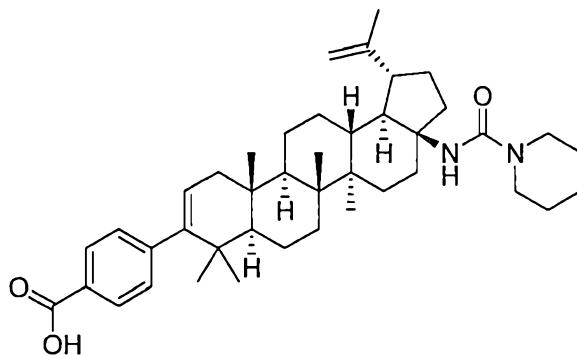


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (109 mg, 53% 產率)。LCMS: m/z 681 ($M+H^+$)，滯留時間 1.82 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0.97 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.06 (s, 6 H), 1.09-1.14 (m, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 1.17-1.21 (m, 1 H), 1.27-1.46 (m, 5 H), 1.47-1.63 (m, 6 H), 1.64-1.73 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.76-1.82 (m, 2 H), 1.83-2.00 (m, 2 H), 2.07 (qd, $J=7.07$, 6.87 Hz, 2 H), 2.18 (dd, $J=17.09$, 6.41 Hz, 1

H), 2.39 (dd, $J=12.36, 8.09$ Hz, 1 H), 2.58-2.68 (m, 2 H), 3.11-3.23 (m, 2 H), 4.31 (t, $J=6.87$ Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 4.78 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J=6.10, 1.83$ Hz, 1 H), 7.24 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.60 (t, $J=1.53$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J=1.68$ Hz, 1 H), 7.94 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H), 9.00 (s, 1 H)。

實例 15

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(哌啶-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

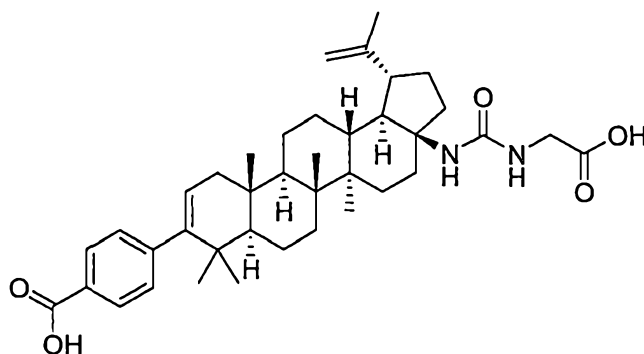


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用哌啶作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (10 mg, 6% 產率)。LCMS: m/z 641 ($M+H^+$)，滯留時間 2.67 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0.97 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.12 (dt, $J=13.81, 3.17$ Hz, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 1.17-1.22 (m, 1 H), 1.28-1.47 (m, 5 H), 1.48-1.65 (m, 11 H), 1.65-1.70 (m, 2 H), 1.71-1.90 (m, 7 H), 1.91-2.02 (m, 1 H), 2.14-2.21 (m, 1 H), 2.49 (dd,

$J=12.36$, 8.09 Hz, 1 H), $2.59-2.71$ (m, 2 H), $3.35-3.48$ (m, 4 H), $4.63-4.67$ (m, 1 H), 4.80 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J=6.10$, 1.83 Hz, 1 H), 7.25 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.94 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 16

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(羧甲基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

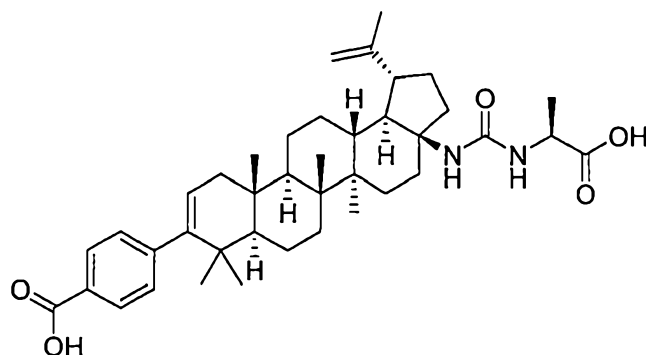


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用甘胺酸甲酯鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (59 mg, 45% 產率)。LCMS: m/z 631 ($M+H^+$)，滯留時間 2.17 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.02 (s, 6 H), 1.04-1.11 (m, 2 H), 1.12 (s, 3 H), 1.23-1.41 (m, 5 H), 1.42-1.61 (m, 6 H), 1.65 (t, $J=11.60$ Hz, 1 H), 1.68-1.79 (m, 6 H), 1.85 (td, $J=12.21$, 3.36 Hz, 1 H), 1.92-2.05 (m, 1 H), 2.13 (dd, $J=17.09$, 6.41 Hz, 1 H), 2.36 (dd,

$J=12.36$, 8.09 Hz, 1 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 3.80 - 3.95 (m, 2 H), 4.58 - 4.64 (m, 1 H), 4.74 (d, $J=1.83$ Hz, 2 H), 5.29 (dd, $J=6.26$, 1.68 Hz, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 2 H), 7.91 - 7.95 (m, 2 H)。

實例 17

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((S)-1-羧乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

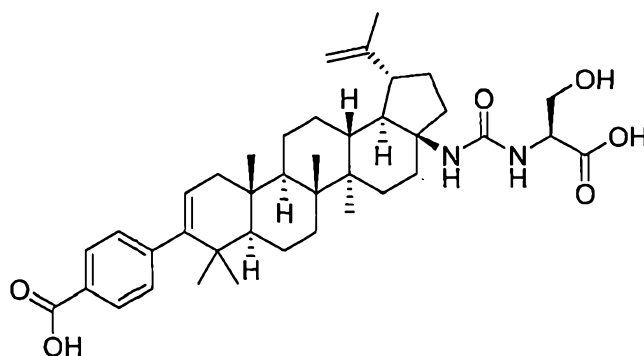


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (74 mg, 54% 產率)。LCMS: m/z 645 ($M+H^+$)，滯留時間 2.26 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 $1:1$ 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 0.99 (s, 6 H), 1.02 - 1.09 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 1.19 - 1.35 (m, 5 H), 1.37 (d, $J=7.32$ Hz, 3 H), 1.39 - 1.57 (m, 6 H), 1.63 (t, $J=11.60$ Hz, 1 H), 1.66 - 1.76 (m, 6 H), 1.76 - 1.85 (m, 1 H), 1.88 - 1.99 (m, 1 H), 2.11 (dd, $J=17.09$, 6.41

Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J=12.36$, 8.09 Hz, 1 H), 2.50-2.61 (m, 2 H), 4.28 (q, $J=7.02$ Hz, 1 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.72 (br. s., 1 H), 5.26-5.31 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H)。

實例 18

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((S)-1-羧基-2-羥乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

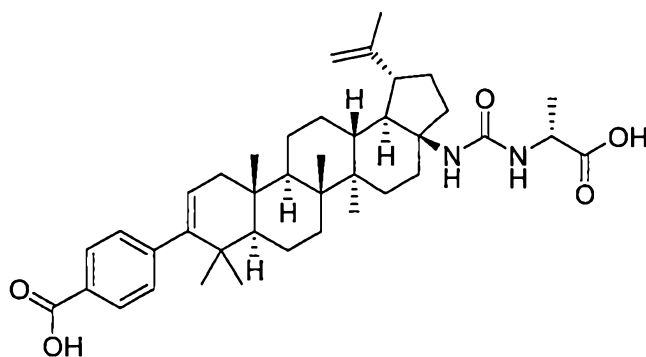


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (70 mg, 48% 產率)。LCMS: m/z 661 ($M+H^+$)，滯留時間 2.19 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.99 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.03-1.09 (m, 2 H), 1.11 (s, 3 H), 1.21-1.41 (m, 5 H), 1.41-1.57 (m, 6 H), 1.64 (t, $J=11.60$ Hz, 1 H), 1.67-1.77 (m, 6 H), 1.84 (td, $J=12.21$, 3.36 Hz, 1 H), 1.88-1.99 (m, 1 H), 2.11 (dd, $J=17.09$, 6.41

Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J=12.21, 8.24$ Hz, 1 H), 2.54-2.63 (m, 2 H), 3.80 (dd, $J=10.99, 3.66$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J=10.99, 4.27$ Hz, 1 H), 4.37 (t, $J=3.97$ Hz, 1 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.72 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J=6.26, 1.68$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 19

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((R)-1-羧乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

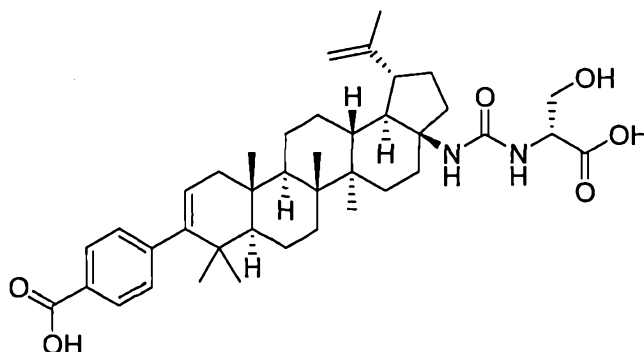


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *D*-丙胺酸甲酯鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (68 mg, 50% 產率)。LCMS: m/z 645 ($M+H^+$)，滯留時間 2.23 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 *MeOD* 之 1:1 混合物, *MeOD* 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 6 H), 1.03-1.14 (m, 5 H), 1.20-1.36 (m, 5 H), 1.37 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H), 1.40-1.58 (m, 6 H), 1.58-1.68 (m, 2 H), 1.68-1.75 (m, 5 H), 1.75-1.83 (m, 1 H), 1.92-2.03

(m, 1 H), 2.11 (dd, $J=17.09$, 6.41 Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=12.21$, 8.24 Hz, 1 H), 2.51-2.60 (m, 2 H), 4.27 (q, $J=7.32$ Hz, 1 H), 4.60 (br. s., 2 H), 4.72 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J=6.10$, 1.53 Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.55$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 20

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((R)-1-羧基-2-羥乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

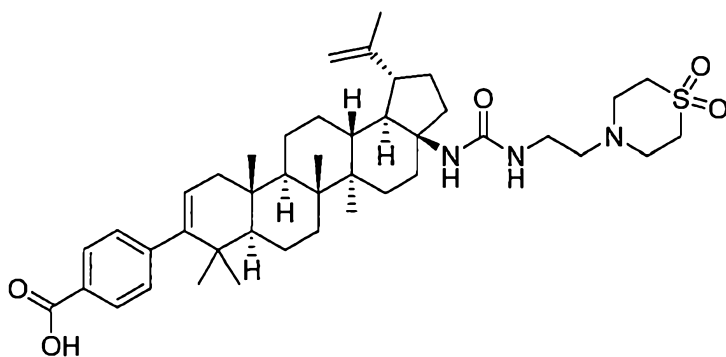


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *D*-絲胺酸甲酯鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (51 mg, 34% 產率)。LCMS: m/z 661 ($M+H^+$)，滯留時間 2.11 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 *MeOD* 之 1:1 混合物, *MeOD* 鎖定) δ ppm 0.92 (br. s., 6 H), 0.98 (br. s., 6 H), 1.02-1.14 (m, 5 H), 1.17-1.38 (m, 5 H), 1.39-1.58 (m, 6 H), 1.58-1.75 (m, 7 H), 1.76-1.86 (m, 1 H), 1.90-2.04 (m, 1 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 2.36 (t, $J=9.77$ Hz, 1 H), 2.56

(d, $J=12.51$ Hz, 2 H), 3.81 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H), 3.94 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 4.71 (br. s., 1 H), 5.28 (br. s., 1 H), 7.19 (m, $J=7.32$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=7.63$ Hz, 2 H)。

實例 21

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺甲醯基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

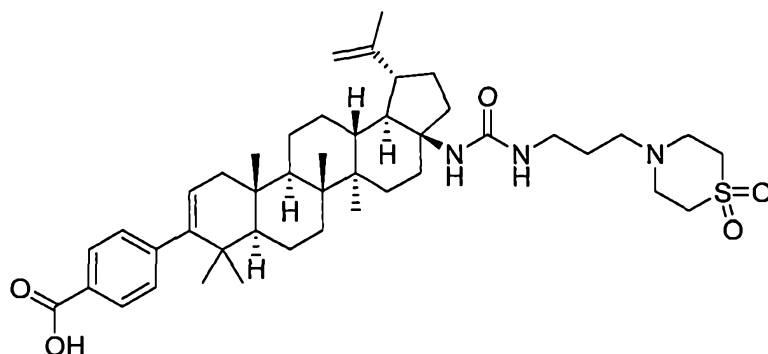


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 4-(2-胺基乙基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (121 mg, 74% 產率)。LCMS: m/z 734 ($M+H^+$)，滯留時間 2.49 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.02 (br. s., 3 H), 1.03 (br. s., 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.11-1.17 (m, 2 H), 1.21-1.60 (m, 11 H), 1.63-1.82 (m, 8 H), 1.86-2.00 (m, 1 H), 2.13 (dd,

$J=17.24$, 6.26 Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J=12.05$, 8.39 Hz, 1 H), 2.52-2.63 (m, 2 H), 3.20 (br. s., 2 H), 3.39-3.52 (m, 6 H), 3.69 (br. s., 4 H), 4.63 (s, 1 H), 4.75 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 7.21 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.93 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 22

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基)胺甲鹽基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

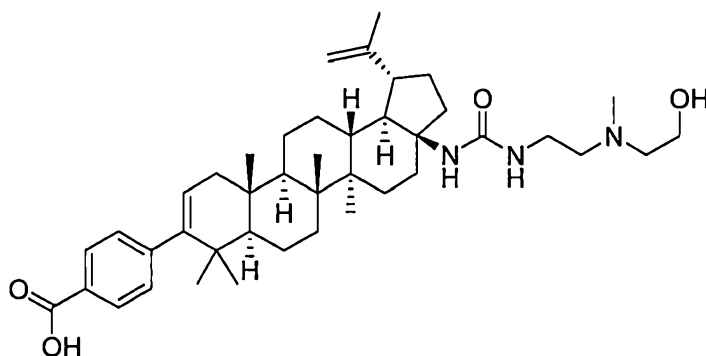


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 4-(3-胺基丙基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (115 mg, 59% 產率)。LCMS: m/z 748 ($M+H^+$)，滯留時間 2.44 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.95 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 1.02 (br. s., 3 H), 1.03 (br. s., 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.12-1.18 (m, 2 H), 1.24-1.44

(m, 5 H), 1.44-1.60 (m, 6 H), 1.63-1.80 (m, 8 H), 1.85-1.99 (m, 3 H), 2.14 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.32 (dd, $J=12.05, 8.09$ Hz, 1 H), 2.52-2.63 (m, 2 H), 3.14 (t, $J=7.02$ Hz, 2 H), 3.19-3.30 (m, 2 H), 3.50 (d, $J=4.58$ Hz, 4 H), 3.65 (d, $J=5.19$ Hz, 4 H), 4.63 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 5.27-5.32 (m, 1 H), 7.21 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.93 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 23

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-((2-羥乙基)(甲基)胺基)乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

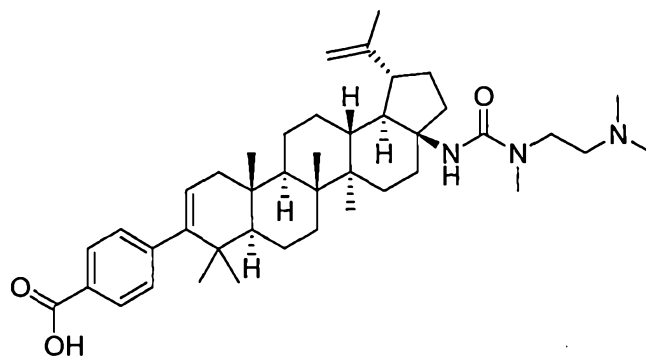


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-((2-胺基乙基)(甲基)胺基)乙醇作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (43 mg, 69% 產率)。LCMS: m/z 674 ($M+H^+$)，滯留時間 2.41 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 1.00

(br. s., 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.08-1.15 (m, 2 H), 1.22-1.39 (m, 5 H), 1.40-1.56 (m, 6 H), 1.59-1.79 (m, 8 H), 1.85-1.99 (m, 1 H), 2.11 (dd, $J=17.09$, 6.41 Hz, 1 H), 2.35 (br. s., 1 H), 2.48-2.61 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.09-3.61 (m, 6 H), 3.87 (t, $J=5.19$ Hz, 2 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.73 (br. s., 1 H), 5.24-5.31 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 24

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

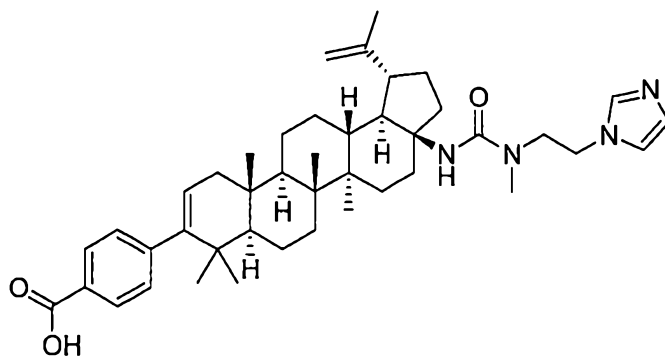


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N1,N1,N2*-三甲基乙-1,2-二胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (34 mg, 57% 產率)。LCMS: m/z 658 ($M+H^+$)，滯留時間 2.41 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 *MeOD* 之 1:1 混合物，*MeOD* 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.03 (s, 3

H), 1.10 (s, 3 H), 1.10-1.20 (m, 2 H), 1.20-1.28 (m, 1 H), 1.31-1.42 (m, 4 H), 1.44-1.58 (m, 7 H), 1.62-1.80 (m, 7 H), 1.88-2.01 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.09, 6.10$ Hz, 1 H), 2.41-2.56 (m, 3 H), 2.92 (s, 6 H), 3.03 (s, 3 H), 3.18-3.31 (m, 2 H), 3.51 (ddd, $J=15.11, 5.95, 5.80$ Hz, 1 H), 3.73-3.83 (m, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 4.75 (s, 1 H), 5.25-5.31 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 25

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-3-甲基脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

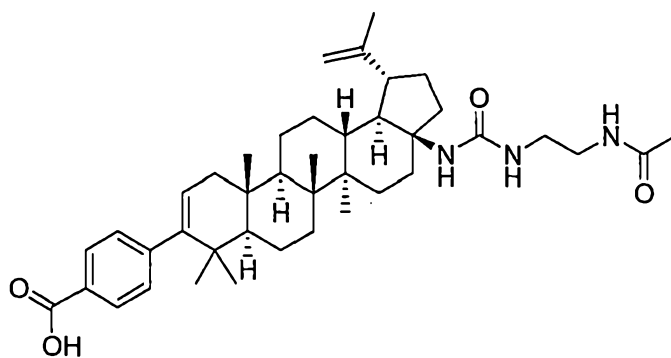


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基乙胺二鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體單三氟乙酸鹽產物 (35 mg, 56% 產率)。LCMS: m/z 681 ($M+H^+$)，滯留時間 2.39 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定)

δ ppm 0.94 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.09-1.19 (m, 2 H), 1.23-1.42 (m, 5 H), 1.43-1.54 (m, 6 H), 1.54-1.60 (m, 1 H), 1.61-1.76 (m, 7 H), 1.80-1.94 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.24$, 6.26 Hz, 1 H), 2.29 (dd, $J=12.67$, 8.09 Hz, 1 H), 2.35-2.51 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.65 (dt, $J=14.57$, 5.84 Hz, 1 H), 3.79-3.89 (m, 1 H), 4.33-4.43 (m, 2 H), 4.64 (br. s., 1 H), 4.74 (br. s., 1 H), 5.25-5.31 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H), 7.41 (t, $J=1.53$ Hz, 1 H), 7.51 (t, $J=1.68$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 8.88 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H)。

實例 26

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-乙醯胺基乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

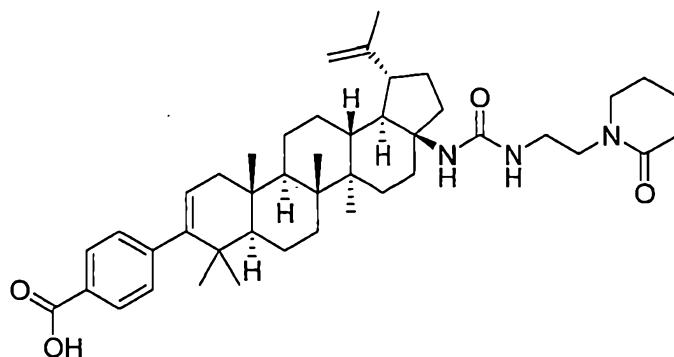


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N*-(2-胺基乙基)乙醯胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (24 mg, 48% 產率)。LCMS: m/z 658 ($M+H^+$)，滯留

時間 2.73 min (方法 11)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 與 MeOD 之 1:1 混合物, MeOD 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 1.04-1.15 (m, 5 H), 1.21-1.41 (m, 6 H), 1.41-1.58 (m, 6 H), 1.58-1.67 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.70-1.82 (m, 3 H), 1.86-1.94 (m, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 2.11 (dd, $J=17.40, 6.41$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=12.05, 8.09$ Hz, 1 H), 2.49-2.61 (m, 2 H), 3.19-3.27 (m, 4 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.72 (s, 1 H), 5.25-5.31 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 27

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-(2-側氧基哌啶-1-基)乙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

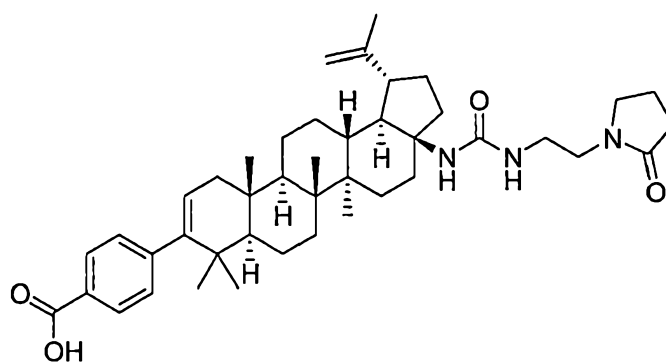


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序, 使用 1-(2-胺基乙基)哌啶-2-酮氫溴酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後, 分離得到白色固體狀產物 (37 mg, 68% 產率)。LCMS: m/z 698

($M+H^+$)，滯留時間 2.83 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 6 H), 1.04-1.14 (m, 5 H), 1.21-1.41 (m, 5 H), 1.41-1.58 (m, 6 H), 1.58-1.67 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.70-1.85 (m, 7 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 2.11 (dd, $J=17.09, 6.10$ Hz, 1 H), 2.29-2.39 (m, 3 H), 2.50-2.61 (m, 2 H), 3.30-3.32 (m, 1 H), 3.40 (t, $J=5.34$ Hz, 2 H), 3.45 (t, $J=5.95$ Hz, 2 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.72 (br. s., 1 H), 5.25-5.31 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 28

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

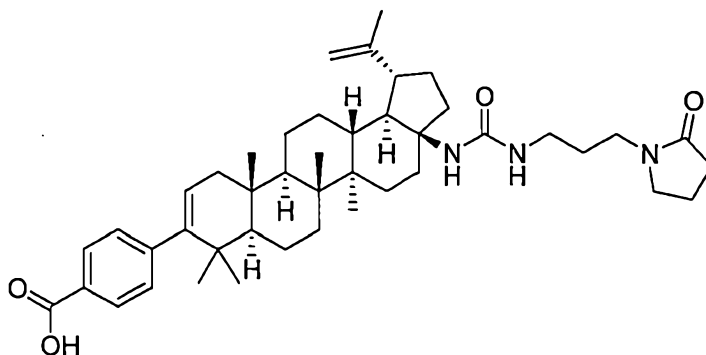


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-(2-胺基乙基)吡咯啶-2-酮草酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (37 mg, 67% 產率)。LCMS: m/z 684

($M+H^+$)，滯留時間 2.78 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 6 H), 1.04-1.15 (m, 5 H), 1.21-1.41 (m, 6 H), 1.41-1.59 (m, 6 H), 1.59-1.67 (m, 2 H), 1.67-1.81 (m, 6 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 2.00-2.08 (m, 2 H), 2.11 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.33 (dd, $J=12.36, 8.09$ Hz, 1 H), 2.38 (t, $J=8.09$ Hz, 2 H), 2.50-2.60 (m, 2 H), 3.28-3.32 (m, 2 H), 3.53 (t, $J=7.32$ Hz, 2 H), 4.61 (s, 1 H), 4.72 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J=5.95, 1.68$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 29

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

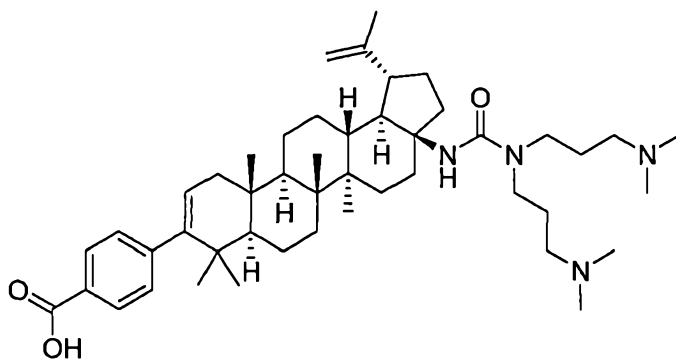


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-(3-胺基丙基)吡咯啶-2-酮作為反應物胺來製備標題化合物。在逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (38 mg, 69% 產率)。LCMS: m/z 698

($M+H^+$), 滯留時間 2.79 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.04-1.16 (m, 5 H), 1.21-1.41 (m, 5 H), 1.41-1.59 (m, 6 H), 1.59-1.76 (m, 9 H), 1.80 (td, $J=12.21$, 3.05 Hz, 1 H), 1.88-2.00 (m, 1 H), 2.03-2.16 (m, 3 H), 2.36 (dd, $J=12.21$, 8.24 Hz, 1 H), 2.42 (t, $J=8.09$ Hz, 2 H), 2.51-2.64 (m, 2 H), 3.09 (t, $J=6.56$ Hz, 2 H), 3.25-3.38 (m, 2 H), 3.47 (t, $J=7.17$ Hz, 2 H), 4.61 (s, 1 H), 4.73 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 5.25-5.32 (m, 1 H), 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 30

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3,3-雙(3-(二甲基胺基)丙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

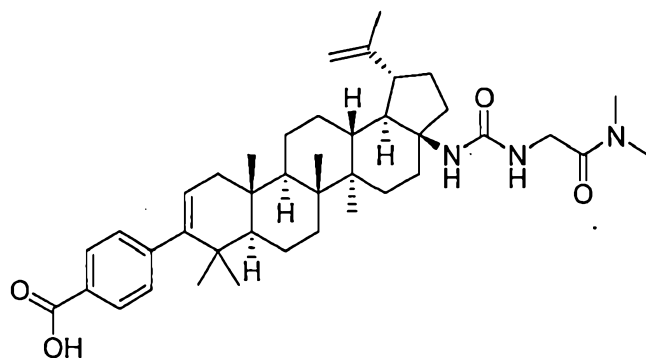


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序, 使用 *N*1-(3-(二甲基胺基)丙基)-*N*3,*N*3-二甲基丙烷-1,3-二胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後, 分離得到白色固體狀雙三氟乙酸鹽產物 (15

mg, 20% 產率)。LCMS: m/z 743 ($M+H^+$), 滯留時間 2.27 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.11-1.19 (m, 2 H), 1.26 (d, $J=6.71$ Hz, 1 H), 1.30-1.44 (m, 3 H), 1.44-1.62 (m, 8 H), 1.63-1.81 (m, 7 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 2.02 (br. s., 4 H), 2.13 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.41 (dd, $J=12.51, 8.24$ Hz, 1 H), 2.51 (td, $J=10.91, 5.04$ Hz, 1 H), 2.59 (d, $J=13.43$ Hz, 1 H), 2.89 (s, 12 H), 3.13 (t, $J=7.02$ Hz, 4 H), 3.34-3.43 (m, 4 H), 4.76 (s, 1 H), 5.26-5.33 (m, 1 H), 7.20 (m, $J=8.55$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 31

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基氨基)-2-側氧基乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

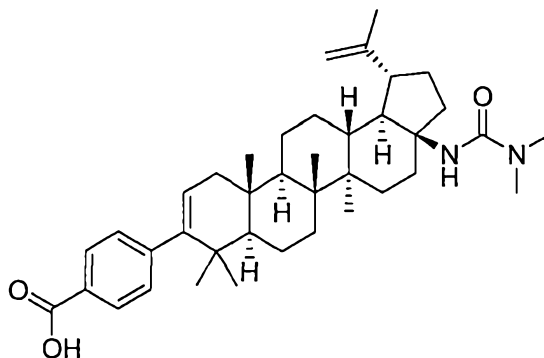


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序, 使用 2-氨基-N,N-二甲基乙醯胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後, 分離得到白色

固體狀產物 (7 mg, 14% 產率)。LCMS: m/z 658 ($M+H^+$), 滯留時間 2.77 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 1.05-1.16 (m, 5 H), 1.21-1.41 (m, 6 H), 1.41-1.57 (m, 6 H), 1.60-1.78 (m, 7 H), 1.84 (td, $J=12.28$, 3.51 Hz, 1 H), 1.91-2.01 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.09$, 6.41 Hz, 1 H), 2.36 (dd, $J=12.21$, 7.93 Hz, 1 H), 2.55-2.64 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.89-4.07 (m, 2 H), 4.61 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 4.73 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.10$, 1.83 Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 32

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3,3-二甲基脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

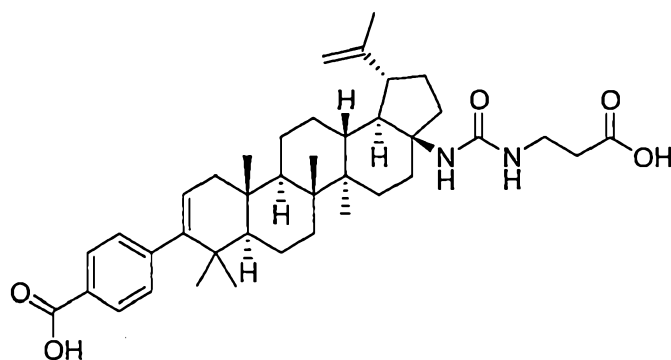


標題化合物係在製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-

五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸 期 間 以 副 產 物 形 式 形 成。藉 由 所 述 一 般 程 序 水 解 次 末 端 甲 酯，且 藉 由 逆 相 製 備 型 HPLC 加 以 純 化，獲 得 白 色 固 體 (13 mg，29% 產 率)。LCMS: m/z 601 ($M+H^+$)，滯 留 時 間 2.90 min (方 法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混 合 物， $MeOD$ 鎖 定) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.11-1.19 (m, 2 H), 1.24-1.44 (m, 6 H), 1.45-1.60 (m, 7 H), 1.61-1.66 (m, 1 H), 1.69 (d, $J=5.49$ Hz, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.72-1.78 (m, 2 H), 1.91-2.01 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 2.56 (dt, $J=13.20, 3.32$ Hz, 1 H), 2.95 (s, 6 H), 4.63 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.26, 1.68$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實 例 33

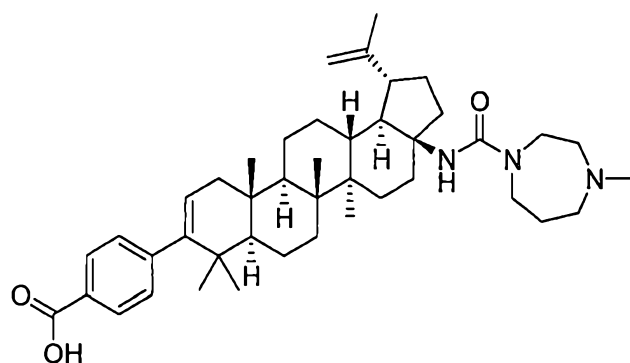
製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2- 羧 乙 基) 脲 基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 3-氨基丙酸甲酯鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (33 mg, 67% 產率)。LCMS: m/z 645 ($M+H^+$)，滯留時間 2.69 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 6 H), 1.03-1.14 (m, 5 H), 1.21-1.40 (m, 5 H), 1.40-1.58 (m, 6 H), 1.58-1.67 (m, 2 H), 1.67-1.75 (m, 5 H), 1.75-1.83 (m, 1 H), 1.87-1.98 (m, 1 H), 2.11 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=12.05, 8.09$ Hz, 1 H), 2.49 (t, $J=6.26$ Hz, 2 H), 2.51-2.63 (m, 2 H), 3.37 (td, $J=6.33, 3.81$ Hz, 2 H), 4.60 (s, 1 H), 4.72 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.28 (dd, $J=6.10, 1.53$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 34

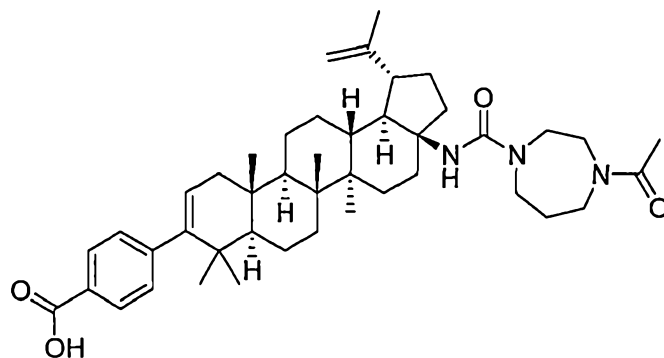
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(4-甲基-1,4-二氫雜環庚烷-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (30 mg, 48% 產率)。LCMS: m/z 670 ($M+H^+$)，滯留時間 2.41 min (方法 11)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 6 H), 1.00 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.10-1.22 (m, 3 H), 1.22-1.45 (m, 5 H), 1.45-1.64 (m, 8 H), 1.64-1.81 (m, 7 H), 1.87-2.01 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.19, 6.40$ Hz, 1 H), 2.33 (br. s., 2 H), 2.40-2.53 (m, 2 H), 2.58 (d, $J=13.30$ Hz, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.54 (br. s., 2 H), 4.64 (s, 1 H), 4.75 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H), 5.26-5.33 (m, 1 H), 7.20 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H)。

實例 35

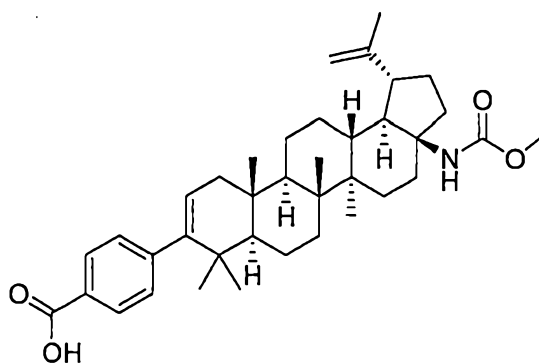
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-[1,4-二氫雜環庚-1-基]乙酮作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (27 mg, 48% 產率)。LCMS: m/z 698 ($M+H^+$)，滯留時間 2.74 min (方法 11)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.10-1.19 (m, 2 H), 1.21-1.66 (m, 14 H), 1.67-1.78 (m, 6 H), 1.85-2.02 (m, 3 H), 2.11 (s, 2 H), 2.12-2.17 (m, 2 H), 2.34-2.50 (m, 2 H), 2.54-2.64 (m, 1 H), 3.41-3.48 (m, 2 H), 3.50-3.64 (m, 5 H), 4.63 (br. s., 1 H), 4.75 (d, $J=9.16$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 36

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(甲氧基羰基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

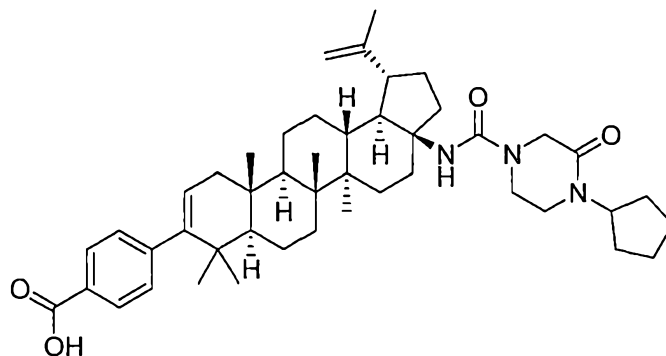


標 題 化 合 物 係 在 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸時之脲形成步驟期間以副產物形式形成。藉由所述一般程序水解次末端甲酯，且藉由逆相製備型HPLC加以純化，獲得白色固體(6 mg，13%產率)。LCMS: m/z 588 ($M+H^+$)，滯留時間3.07 min (方法11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之1:1混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.09-1.16 (m, 2 H), 1.23-1.27 (m, 1 H), 1.28-1.44 (m, 5 H), 1.45-1.57 (m, 6 H), 1.59-1.77 (m, 9 H), 1.88-2.00 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.09$, 6.41 Hz, 1 H), 2.28-2.39 (m, 1 H), 2.45-2.58 (m, 2 H), 3.62 (br. s., 3 H), 4.62 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.26$, 1.68 Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 37

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

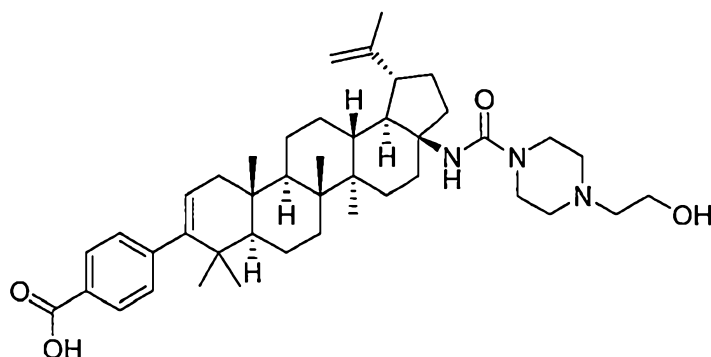
(4-環戊基-3-側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-環戊基哌嗪-2-酮鹽酸鹽半水合物作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (18 mg, 28% 產率)。LCMS: m/z 724 ($M+H^+$)，滯留時間 2.97 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.11-1.19 (m, 2 H), 1.24 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 1.30-1.42 (m, 4 H), 1.43-1.60 (m, 10 H), 1.62-1.67 (m, 2 H), 1.67-1.80 (m, 9 H), 1.82-1.90 (m, 2 H), 1.90-2.00 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.40-2.60 (m, 3 H), 3.35-3.41 (m, 2 H), 3.53-3.68 (m, 2 H), 3.94-4.04 (m, 1 H), 4.04-4.13 (m, 1 H), 4.63 (br. s., 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.90 (quin, $J=8.47$ Hz, 1 H), 5.25-5.31 (m, 1 H), 5.34-5.38 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 38

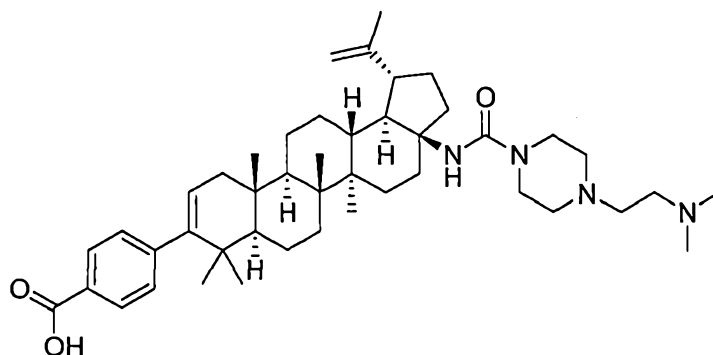
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(哌嗪-1-基)乙醇作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (12 mg, 18% 產率)。LCMS: m/z 686 ($M+H^+$)，滯留時間 2.41 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.09-1.19 (m, 2 H), 1.24-1.28 (m, 1 H), 1.32-1.43 (m, 4 H), 1.44-1.59 (m, 7 H), 1.67-1.80 (m, 7 H), 1.86-1.98 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.24, 6.26$ Hz, 1 H), 2.42 (dd, $J=12.36, 8.09$ Hz, 1 H), 2.53-2.65 (m, 2 H), 3.23-3.29 (m, 3 H), 3.92 (dd, $J=5.95, 4.43$ Hz, 2 H), 4.75 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.10, 1.83$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H)。

實例 39

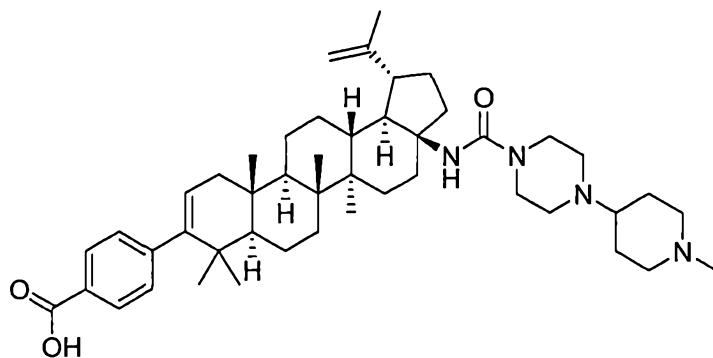
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 N,N-二甲基-2-(哌嗪-1-基)乙胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀雙三氟乙酸鹽產物 (15 mg, 19% 產率)。LCMS: m/z 713 ($M+H^+$)，滯留時間 2.44 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.09-1.20 (m, 2 H), 1.24-1.44 (m, 7 H), 1.44-1.62 (m, 7 H), 1.64-1.79 (m, 7 H), 1.88-2.00 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.44 (dd, $J=12.21, 8.24$ Hz, 1 H), 2.51 (dt, $J=10.15, 5.15$ Hz, 1 H), 2.57 (d, $J=13.12$ Hz, 1 H), 2.73 (br. s., 4 H), 2.87-2.99 (m, 8 H), 3.39-3.55 (m, 4 H), 4.75 (s, 1 H), 5.29 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 40

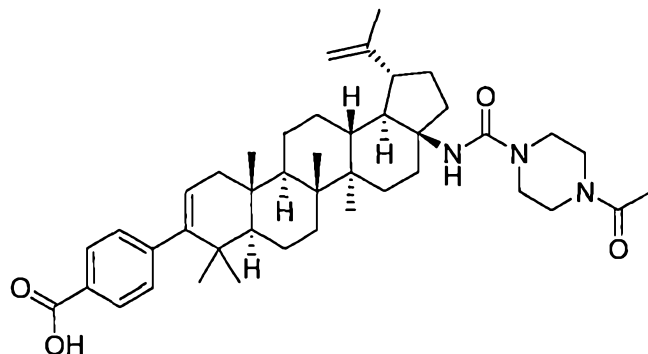
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀雙三氟乙酸鹽產物 (48 mg, 61% 產率)。LCMS: m/z 739 ($M+H^+$)，滯留時間 2.41 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.09-1.19 (m, 2 H), 1.23-1.28 (m, 1 H), 1.29-1.44 (m, 4 H), 1.44-1.64 (m, 9 H), 1.65-1.79 (m, 7 H), 1.87-1.99 (m, 1 H), 1.99-2.08 (m, 2 H), 2.12 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.40-2.60 (m, 3 H), 2.77-2.93 (m, 5 H), 3.03-3.13 (m, 1 H), 3.35 (br. s., 4 H), 3.47 (br. s., 4 H), 3.99-4.15 (m, 2 H), 4.63 (s, 1 H), 4.75 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.10, 1.53$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 41

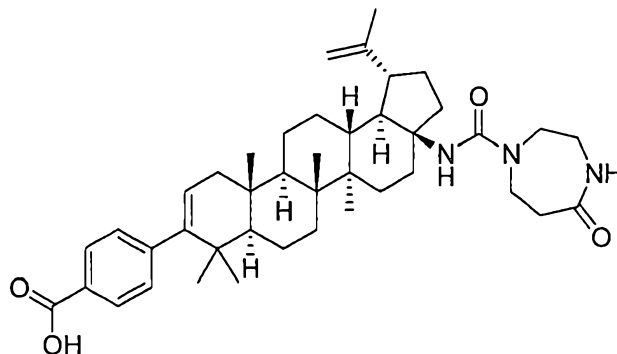
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙醯基哌嗪-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-(哌嗪-1-基)乙酮作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (6 mg, 11% 產率)。LCMS: m/z 684 ($M+H^+$)，滯留時間 2.81 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.10-1.20 (m, 2 H), 1.24-1.28 (m, 2 H), 1.29-1.45 (m, 4 H), 1.45-1.62 (m, 7 H), 1.64-1.79 (m, 7 H), 1.89-2.00 (m, 1 H), 2.08-2.16 (m, 4 H), 2.46 (dd, $J=12.36, 8.09$ Hz, 1 H), 2.52 (td, $J=10.60, 5.34$ Hz, 1 H), 2.58 (ddd, $J=13.35, 3.36, 3.13$ Hz, 1 H), 3.35-3.48 (m, 3 H), 3.49-3.60 (m, 3 H), 3.60-3.73 (m, 2 H), 4.75 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.10, 1.53$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.54$ Hz, 2 H)。

實例 42

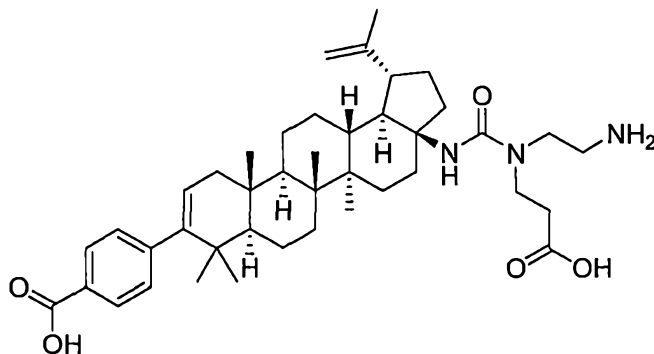
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(5-側氧基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1,4-二氮雜環庚-5-酮作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (26 mg, 46% 產率)。LCMS: m/z 670 ($M+H^+$)，滯留時間 2.70 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.10-1.19 (m, 2 H), 1.26 (dd, $J=7.17, 3.20$ Hz, 1 H), 1.31-1.43 (m, 5 H), 1.45-1.54 (m, 6 H), 1.55-1.60 (m, 2 H), 1.63-1.80 (m, 7 H), 1.88-1.99 (m, 1 H), 2.13 (dd, $J=16.94, 6.26$ Hz, 1 H), 2.44-2.53 (m, 2 H), 2.60 (ddd, $J=13.50, 2.82, 2.59$ Hz, 1 H), 2.68 (t, $J=5.19$ Hz, 2 H), 3.49-3.68 (m, 4 H), 4.57 (s, 1 H), 4.75 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.10, 1.53$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H)。

實例 43

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-胺基乙基)-3-(2-羧乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

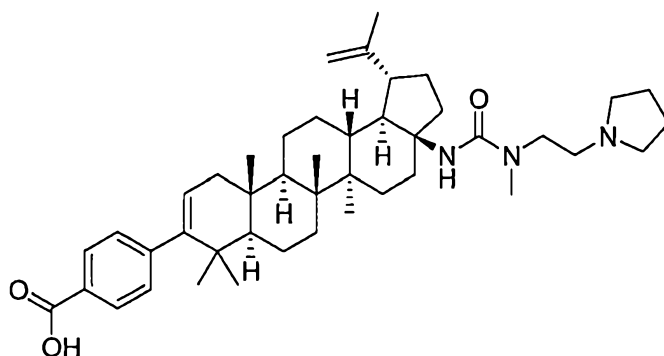


標題化合物係在製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(5-側氧基-1,4-二氫雜環庚烷-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸時之酯水解步驟期間以副產物形式形成。藉由逆相製備型 HPLC 加以純化，獲得白色固體 (10 mg, 15% 產率) 單三氟乙酸鹽。LCMS: m/z 688 ($M+H^+$)，滯留時間 2.40 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 6 H), 1.01 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.07-1.17 (m, 5 H), 1.23-1.42 (m, 7 H), 1.44-1.62 (m, 7 H), 1.67-1.81 (m, 6 H), 1.84-2.00 (m, 2 H), 2.13 (dd, $J=17.39, 6.41$ Hz, 1 H), 2.38 (dd, $J=11.90, 7.93$ Hz, 1 H), 2.51-2.58 (m, 1 H), 2.59-2.66 (m, 1 H), 2.66-2.73 (m, 1 H), 2.77 (td, $J=10.83, 4.58$ Hz, 1 H), 2.99-3.10 (m, 2 H), 3.36-3.46 (m, 3 H), 3.76 (ddd,

$J=15.56, 9.31, 3.81$ Hz, 1 H), 4.76 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.10, 1.53$ Hz, 1 H), 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 44

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-甲基-3-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

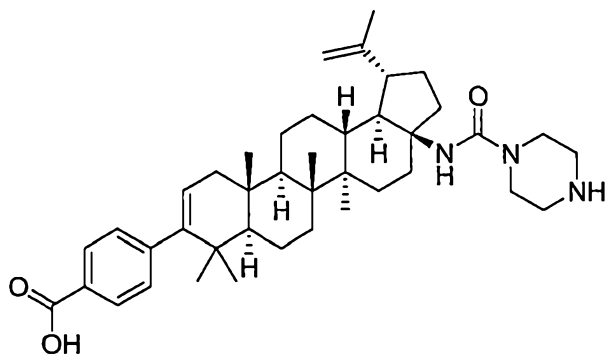


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N*-甲基-2-(吡咯啶-1-基)乙胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (34 mg, 54% 產率)。LCMS: m/z 684 ($M+H^+$)，滯留時間 2.41 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.10-1.21 (m, 2 H), 1.26 (dd, $J=10.68, 2.75$ Hz, 1 H), 1.32-1.43 (m, 4 H), 1.45-1.59 (m, 7 H), 1.62-1.81 (m, 8 H), 1.87-2.00 (m, 1 H), 2.08 (br. s., 4 H), 2.12 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H), 2.41-2.57 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H),

3.06 (br. s., 2 H), 3.25-3.39 (m, 2 H), 3.52 (dt, $J=14.65$, 6.26 Hz, 1 H), 3.63-3.83 (m, 3 H), 4.64 (br. s., 1 H), 4.75 (s, 1 H), 5.26-5.32 (m, 1 H), 7.20 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 45

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(哌嗪-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

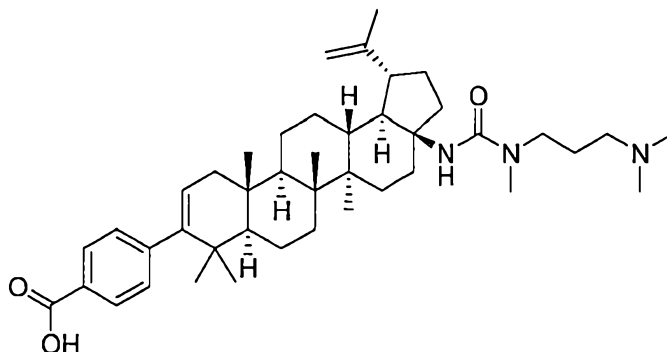


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-(哌嗪-1-基)乙酮作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (5 mg, 8% 產率)。LCMS: m/z 642 ($M+H^+$)，滯留時間 2.42 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.09-1.19 (m, 2 H), 1.26 (dd, $J=8.09$, 2.29 Hz, 1 H), 1.29-1.44 (m, 4 H), 1.44-1.51 (m, 4 H), 1.51-1.62 (m, 3 H), 1.67-1.80 (m, 7 H), 1.87-1.97 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=17.09$, 6.41

Hz, 1 H), 2.43 (dd, $J=12.36$, 8.09 Hz, 1 H), 2.53-2.63 (m, 2 H), 3.13-3.27 (m, 4 H), 3.55-3.68 (m, 4 H), 4.75 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 5.29 (dd, $J=6.10$, 1.53 Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 46

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-甲基脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

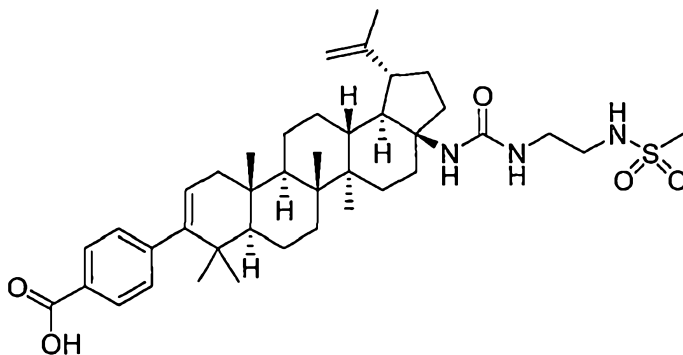


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N1,N1,N3*-三甲基丙-1,3-二胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (21 mg, 31% 產率)。LCMS: m/z 672 ($M+H^+$)，滯留時間 1.86 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 *MeOD* 之 1:1 混合物，*MeOD* 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.05 (s, 3 H) 1.07-1.20 (m, 5 H) 1.24-1.29 (m, 2 H) 1.33-1.39 (m, 2 H) 1.40-1.59 (m, 9 H) 1.62-1.80 (m, 7 H) 1.88-2.02 (m, 3 H) 2.13 (dd, $J=17.09$, 6.41 Hz, 1 H) 2.43 (dd, $J=12.51$, 8.24 Hz, 1

H) 2.46-2.55 (m, 2 H) 2.87 (s, 6 H) 2.98-3.10 (m, 5 H) 3.34-3.49 (m, 2 H) 4.76 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=6.10, 1.83$ Hz, 1 H) 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 47

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-(甲基磺醯胺基)乙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

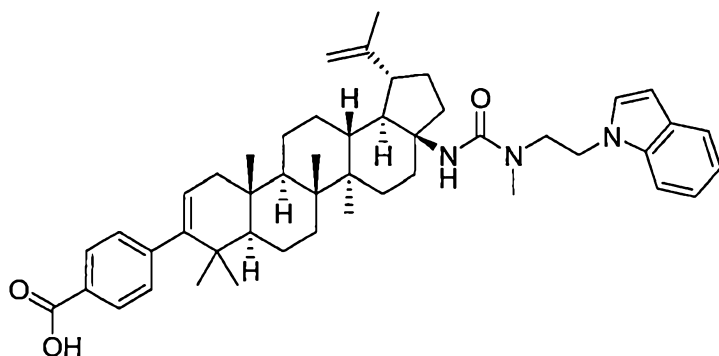


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N*-(2-胺基乙基)甲磺醯胺鹽酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (28 mg, 51% 產率)。LCMS: m/z 694 ($M+H^+$)，滯留時間 2.17 min (方法 2)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.00 (s, 6 H) 1.04-1.16 (m, 5 H) 1.23-1.43 (m, 6 H) 1.45-1.56 (m, 5 H) 1.59-1.83 (m, 8 H) 1.87-2.00 (m, 1 H) 2.11 (dd, $J=17.19, 6.40$ Hz, 1 H) 2.36 (dd, $J=12.05, 8.28$ Hz, 1 H) 2.49-2.63 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H)

3.09-3.17 (m, 2 H) 3.20-3.30 (m, 2 H) 4.61 (s, 1 H) 4.72 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=6.02, 1.51$ Hz, 1 H) 7.20 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H)。

實例 48

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(1H-吡啶-1-基)乙基)-3-甲基脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

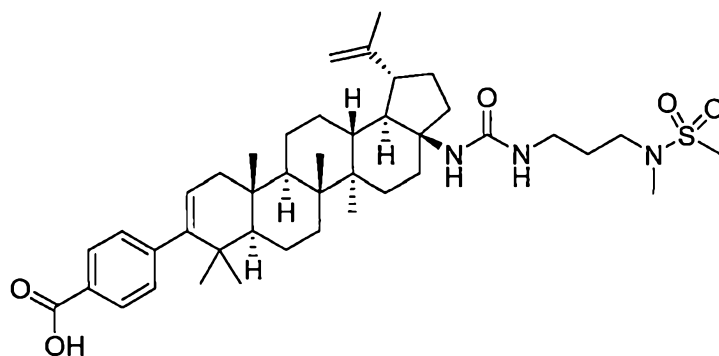


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(1H-吡啶-1-基)-N-甲基乙胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (30 mg, 39% 產率)。LCMS: m/z 730 ($M+H^+$)，滯留時間 2.73 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H) 0.94 (br. s., 3 H) 0.95 (br. s., 3 H) 0.97 (s, 3 H) 0.99 (s, 3 H) 1.01-1.12 (m, 2 H) 1.21-1.29 (m, 3 H) 1.32-1.37 (m, 2 H) 1.38-1.53 (m, 7 H) 1.54-1.73 (m, 7 H) 1.79-1.92 (m, 1 H) 2.09 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H) 2.19 (td, $J=10.61, 4.43$ Hz, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.48-2.57 (m, 2 H)

3.60 (ddd, $J=14.50, 5.49, 5.34$ Hz, 1 H) 3.71 (ddd, $J=14.65, 5.65, 5.34$ Hz, 1 H) 4.28-4.39 (m, 2 H) 4.60 (br. s., 1 H) 4.69 (s, 1 H) 5.27 (d, $J=6.10$ Hz, 1 H) 6.51 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H) 7.05-7.12 (m, 2 H) 7.15-7.22 (m, 3 H) 7.38 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 49

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(3-(*N*-甲基甲磺醯胺基)丙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

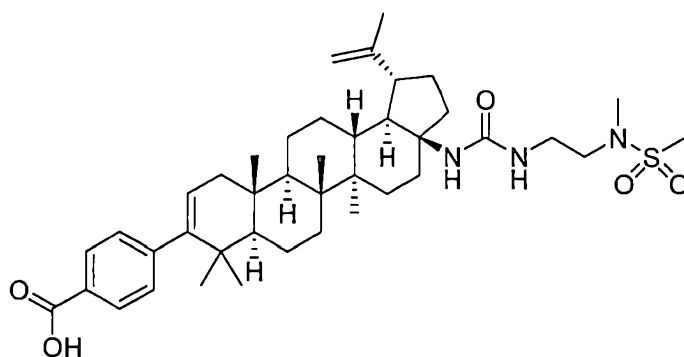


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N*-(3-胺基丙基)-*N*-甲基甲磺醯胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (36 mg, 62% 產率)。LCMS: m/z 730 ($M+H^+$)，滯留時間 2.25 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.00 (s, 6 H) 1.05-1.15 (m, 5 H) 1.21-1.41 (m, 5 H) 1.41-1.59 (m, 6 H) 1.62-1.81 (m, 10 H) 1.88-1.99

(m, 1 H) 2.11 (dd, $J=17.09$, 6.41 Hz, 1 H) 2.35 (dd, $J=12.36$, 8.09 Hz, 1 H) 2.50-2.63 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 3.12-3.23 (m, 4 H) 4.61 (s, 1 H) 4.72 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 5.25-5.32 (m, 1 H) 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 50

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-(*N*-甲基甲磺醯胺基)乙基)脲基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

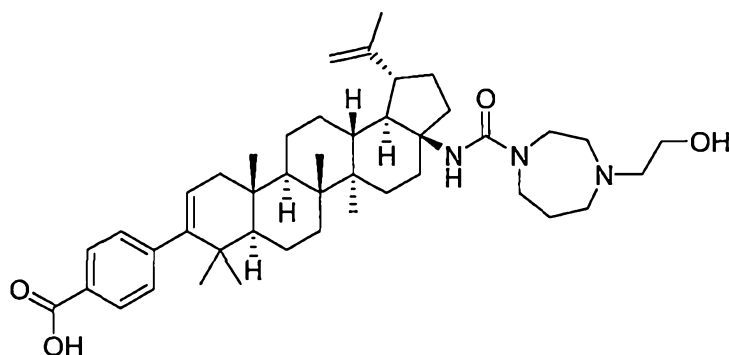


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N*-(2-胺基乙基)-*N*-甲基甲磺醯胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀產物 (37 mg, 65% 產率)。LCMS: m/z 708 ($M+H^+$)，滯留時間 2.25 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.00 (s, 6 H) 1.04-1.15 (m, 5 H) 1.21-1.41 (m, 5 H) 1.41-1.58 (m, 6 H) 1.59-1.75 (m, 7 H) 1.75-1.83 (m, 1 H) 1.88-2.00 (m, 1 H) 2.11 (dd, $J=17.09$, 6.41

Hz, 1 H) 2.36 (dd, $J=12.36$, 8.09 Hz, 1 H) 2.51-2.64 (m, 2 H) 2.86 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.18-3.25 (m, 2 H) 3.31 (t, $J=5.49$ Hz, 2 H) 4.61 (s, 1 H) 4.72 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 5.28 (dd, $J=6.26$, 1.68 Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H) 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 51

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(2-羥乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

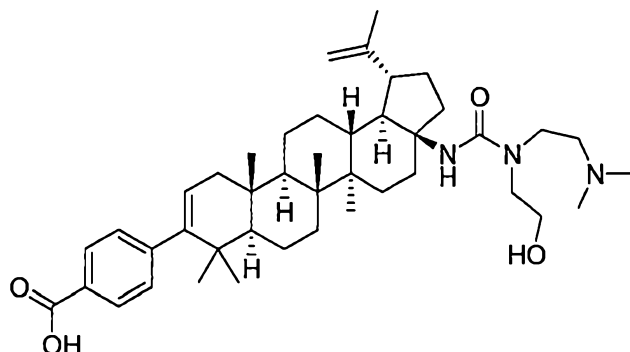


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(1,4-二氮雜環庚-1-基)乙醇作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (49 mg, 72% 產率)。LCMS: m/z 700 ($M+H^+$)，滯留時間 1.77 min (方法 2)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.00 (s, 3 H) 1.04 (s, 3 H) 1.09 (s, 3 H) 1.10-1.18 (m, 2 H) 1.18-1.64 (m, 13 H) 1.64-1.82 (m, 7 H) 1.85-2.01 (m, 1 H) 2.12 (dd, $J=17.19$, 6.40 Hz, 1

H) 2.29-2.41 (m, 2 H) 2.41-2.53 (m, 2 H) 2.58 (d, $J=13.30$ Hz, 1 H) 3.25-3.32 (m, 2 H) 3.35-3.63 (m, 6 H) 3.69-4.00 (m, 4 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.75 (s, 1 H) 5.29 (d, $J=4.77$ Hz, 1 H) 7.19 (m, 2 H) 7.91 (m, 2 H)。

實例 52

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(2-羥乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

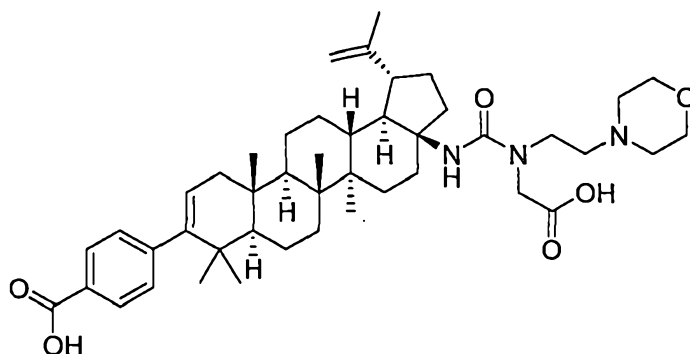


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(2-(二甲基氨基)乙基氨基)乙醇作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (35 mg, 51% 產率)。LCMS: m/z 688 ($M+H^+$)，滯留時間 1.79 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H) 0.94 (br. s., 3 H) 1.01 (br. s., 3 H) 1.02 (br. s., 3 H) 1.06-1.18 (m, 5 H) 1.20-1.66 (m, 12 H) 1.66-1.81 (m, 7 H) 1.81-2.01 (m, 2 H) 2.12 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H) 2.37 (dd, $J=12.05, 8.09$ Hz, 1 H) 2.46-2.61 (m, 2

H) 2.93 (s, 6 H) 3.21-3.31 (m, 2 H) 3.48-3.61 (m, 3 H) 3.72-3.79 (m, 2 H) 4.61 (br. s., 1 H) 4.74 (br. s., 1 H) 5.23-5.35 (m, 1 H) 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 53

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(羧甲基)-3-(2-嗎啉基乙基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

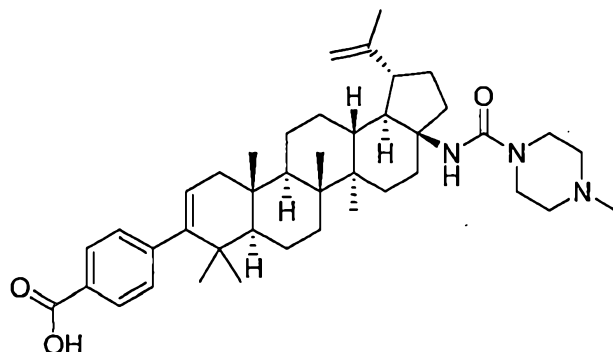


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(2-嗎啉基乙基胺基)乙酸乙酯作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (5 mg, 6% 產率)。LCMS: m/z 744 ($M+H^+$)，滯留時間 1.81 min (方法 2)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.10 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 1.11-1.16 (m, 4 H) 1.19-1.64 (m, 12 H) 1.64-1.80 (m, 7 H) 1.87-1.98 (m, 1 H) 2.13 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H) 2.35 (dd, $J=12.51, 8.24$ Hz, 1 H)

2.47-2.59 (m, 2 H) 3.23-3.30 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.58 (td, $J=10.38, 4.88$ Hz, 1 H) 3.70-4.03 (m, 6 H) 4.72 (s, 1 H) 4.78 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=6.10, 1.53$ Hz, 1 H) 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 54

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(4-甲基哌嗪-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

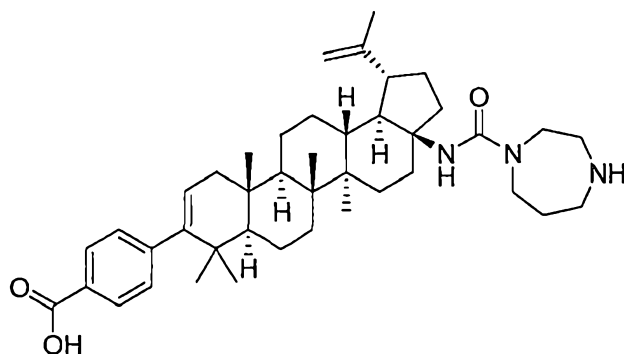


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1-甲基哌嗪作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (49 mg, 75% 產率)。LCMS: m/z 656 ($M+H^+$)，滯留時間 2.44 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.00 (s, 3 H) 1.03 (s, 3 H) 1.05-1.19 (m, 5 H) 1.23-1.28 (m, 1 H) 1.31-1.42 (m, 4 H) 1.44-1.59 (m, 7 H) 1.64-1.81 (m, 7 H) 1.86-1.98 (m, 1 H) 2.12 (dd, $J=17.24, 6.26$ Hz, 1 H) 2.42 (dd, $J=12.36, 8.39$ Hz, 1 H) 2.51-2.65

(m, 2 H) 2.90 (s, 3 H) 3.34 (br. s., 4 H) 3.96 (br. s., 2 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.75 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=6.26$, 1.68 Hz, 1 H) 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.55$ Hz, 2 H)。

實例 55

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1,4-二氮雜環庚烷-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

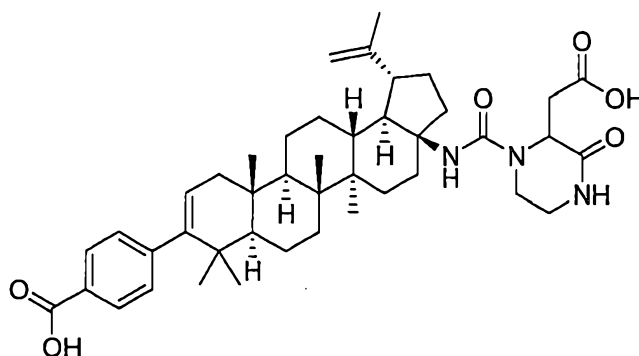


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用高哌嗪作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (33 mg, 53% 產率)。LCMS: m/z 656 ($M+H^+$)，滯留時間 2.43 min (方法 11)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 6 H) 1.00 (s, 3 H) 1.04 (s, 3 H) 1.09 (s, 3 H) 1.10-1.22 (m, 2 H) 1.24-1.30 (m, 1 H) 1.34-1.59 (m, 11 H) 1.64-1.82 (m, 7 H) 1.86-2.01 (m, 1 H) 2.12 (dd, $J=17.07$, 6.27 Hz, 1 H) 2.18-2.29 (m, 2 H) 2.42-2.53 (m, 2 H) 2.59 (d, $J=13.30$ Hz, 1 H) 3.20-

3.31 (m, 4 H) 3.48-3.62 (m, 2 H) 3.76 (t, $J=4.27$ Hz, 2 H)
 4.47 (s, 1 H) 4.64 (s, 1 H) 4.75 (s, 1 H) 5.29 (d, $J=4.77$ Hz,
 1 H) 7.20 (m, $J=8.03$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.03$ Hz, 2 H)。

實例 56

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(羧甲基)-3-側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

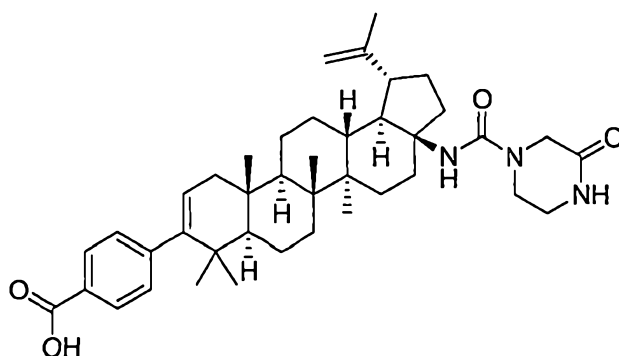


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(3-側氧基哌嗪-2-基)乙酸乙酯作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈白色固體狀產物 (38 mg, 64% 產率)。LCMS: m/z 714 ($M+H^+$)，滯留時間 2.66 min (方法 11)。此物質為約 1:1 比率之非對映異構體混合物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.91-0.97 (m, 6 H) 0.97-1.04 (m, 6 H) 1.05-1.17 (m, 5 H) 1.19-1.64 (m, 13 H) 1.65-1.80 (m, 7 H) 1.80-2.08 (m, 3 H) 2.12 (dt, $J=17.07$, 6.02 Hz, 1 H) 2.23 (dd, $J=12.30$, 8.28 Hz, 0.5 H) 2.34-2.44 (m, 0.5 H) 2.58 (d, $J=13.30$ Hz, 0.5 H) 2.65-2.76 (m, 1 H)

2.80-2.96 (m, 2 H) 2.97-3.13 (m, 2 H) 3.14-3.24 (m, 1 H)
3.50-3.64 (m, 1.5 H) 3.94-4.03 (m, 0.5 H) 4.07 (dd,
 $J=13.80, 2.76$ Hz, 0.5 H) 4.70-4.80 (m, 2 H) 5.25-5.32 (m, 1
H) 7.19 (d, $J=8.03$ Hz, 2 H) 7.92 (d, 2 H)。

實例 57

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-
五甲基-3a-(3-側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

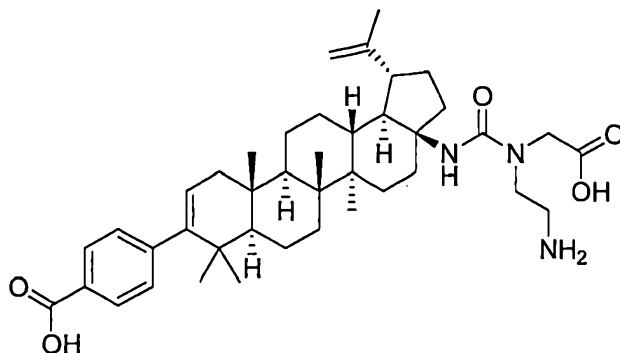


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用哌嗪-2-酮作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈白色固體狀產物 (7 mg, 12% 產率)。LCMS: m/z 656 ($M+H^+$)，滯留時間 2.71 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.00 (s, 3 H) 1.03 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H) 1.10-1.20 (m, 2 H) 1.25 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 1.29-1.44 (m, 4 H) 1.44-1.63 (m, 7 H) 1.65-1.80 (m, 7 H) 1.89-2.00 (m, 1 H) 2.13 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H) 2.46 (dd, $J=12.51, 8.24$ Hz, 1 H) 2.49-2.61

(m, 2 H) 3.36-3.45 (m, 2 H) 3.54-3.67 (m, 2 H) 3.91-4.02 (m, 1 H) 4.02-4.13 (m, 1 H) 4.64 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 4.76 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=6.26, 1.68$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H)。

實例 58

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-胺基乙基)-3-(羧甲基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

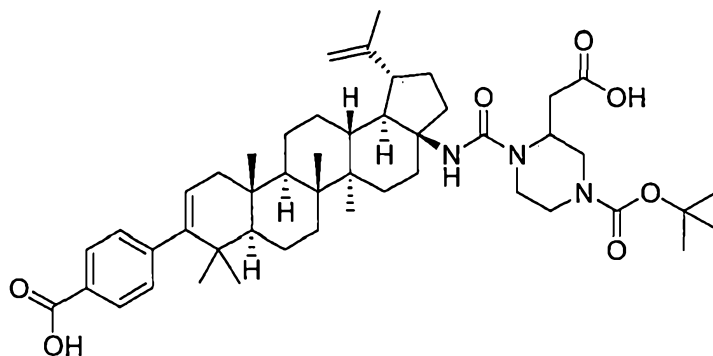


標題化合物係在製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-側氧基哌嗪-1-甲醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸時之酯水解步驟期間以副產物形式形成。藉由逆相製備型 HPLC 加以純化，獲得白色固體 (22 mg, 33% 產率) 單三氟乙酸鹽。LCMS: m/z 674 ($M+H^+$)，滯留時間 2.41 min (方法 11)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.07-1.18 (m, 5 H) 1.20-1.59 (m, 12 H) 1.60-1.79 (m, 8 H) 1.86-2.01 (m, 1

H) 2.12 (dd, $J=17.07, 6.27$ Hz, 1 H) 2.37-2.51 (m, 2 H) 2.51-2.60 (m, 1 H) 3.05-3.18 (m, 2 H) 3.47 (ddd, $J=15.37, 5.46, 5.27$ Hz, 1 H) 3.70-3.82 (m, 1 H) 3.93-4.06 (m, 2 H) 4.62 (s, 1 H) 4.75 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=6.02, 1.51$ Hz, 1 H) 7.20 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H)。

實例 59

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(第三丁氧基羰基)-2-(羧甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

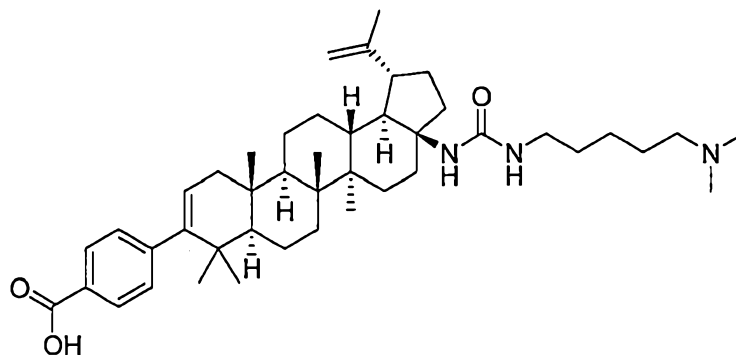


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈白色固體狀產物 (39 mg, 63% 產率)。LCMS: m/z 800 ($M+H^+$)，滯留時間 2.94 min (方法 11)。此物質為約 2:1 比率之非對映異構體混合物。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 1H NMR (500 MHz, $MeOD$) δ ppm 0.89-0.97 (m, 6 H) 0.97-

1.05 (m, 6 H) 1.05-1.18 (m, 5 H) 1.25 (d, $J=3.36$ Hz, 1 H) 1.29-1.44 (m, 5 H) 1.48 (d, $J=5.80$ Hz, 13 H) 1.51-1.62 (m, 3 H) 1.65-1.80 (m, 7 H) 1.81-2.00 (m, 2 H) 2.12 (ddd, $J=17.09, 6.10, 3.66$ Hz, 1 H) 2.27-2.42 (m, 1 H) 2.57 (dd, $J=17.24, 4.12$ Hz, 1 H) 2.63 (dd, $J=12.82, 9.77$ Hz, 2 H) 2.75 (br. s., 0.5 H) 2.88 (d, $J=7.02$ Hz, 1.5 H) 2.95-3.04 (m, 1 H) 3.09 (br. s., 0.5 H) 3.80 (d, $J=11.60$ Hz, 0.5 H) 3.91 (d, $J=12.21$ Hz, 0.5 H) 4.03 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=4.27, 2.14$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.24, 2.44$ Hz, 2 H) 7.92 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H)。

實例 60

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(5-(二甲基氨基)戊基)脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

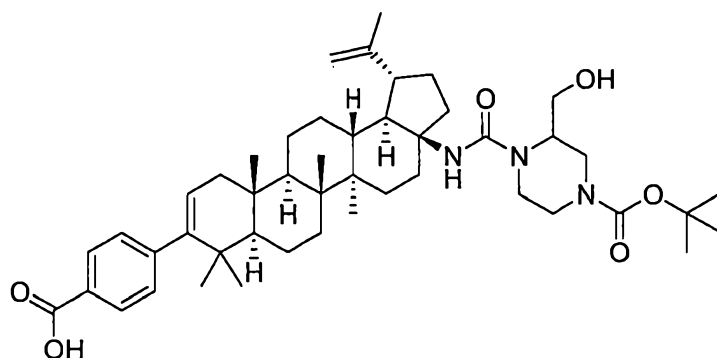


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N1,N1*-二甲基戊-1,5-二胺作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (21 mg, 57% 產率)。LCMS: m/z

686 ($M+H^+$), 滯留時間 2.44 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.00 (br. s., 3 H) 1.01 (br. s., 3 H) 1.04-1.16 (m, 5 H) 1.23-1.26 (m, 1 H) 1.28-1.44 (m, 7 H) 1.44-1.59 (m, 7 H) 1.59-1.67 (m, 2 H) 1.67-1.84 (m, 8 H) 1.86-1.98 (m, 1 H) 2.12 (dd, $J=17.40, 6.41$ Hz, 1 H) 2.34 (dd, $J=12.21, 8.24$ Hz, 1 H) 2.50-2.63 (m, 2 H) 2.86 (s, 6 H) 3.03-3.17 (m, 4 H) 4.61 (s, 1 H) 4.72 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 5.24-5.32 (m, 1 H) 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 61

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(第三丁氧基羰基)-2-(羥甲基)哌嗪-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

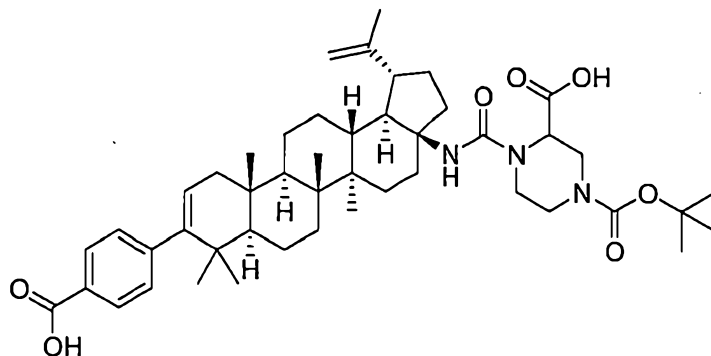


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序, 使用 3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後, 分離得到呈白色固體狀產物 (68 mg, 60% 產率), 其為兩種非對映異

構體之混合物。LCMS: m/z 772 ($M+H^+$), 滯留時間 2.91 min及 2.99 min (方法 11)。此物質為約 5:4 比率之非對映異構體混合物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.89-0.98 (m, 6 H) 0.98-1.04 (m, 6 H) 1.05-1.18 (m, 5 H) 1.20-1.44 (m, 6 H) 1.47 (d, $J=2.26$ Hz, 9 H) 1.48-1.61 (m, 6 H) 1.62-1.77 (m, 7 H) 1.80-2.01 (m, 2 H) 2.12 (dd, $J=16.81, 6.02$ Hz, 1 H) 2.32-2.42 (m, 1 H) 2.46-2.56 (m, 1 H) 2.60 (dd, $J=13.30, 2.51$ Hz, 1 H) 2.98-3.15 (m, 2 H) 3.21 (ddd, $J=18.63, 13.87, 4.64$ Hz, 1 H) 3.61-3.69 (m, 1 H) 3.71-3.91 (m, 4 H) 3.94-4.06 (m, 1 H) 4.61 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.74 (dd, $J=10.79, 1.25$ Hz, 1 H) 5.24-5.33 (m, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.41, 1.88$ Hz, 2 H) 7.86-7.92 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H)。

實例 62

製備 4-(第三丁氧基羰基)-1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-羧基苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基胺甲鹽基)哌嗪-2-甲酸。

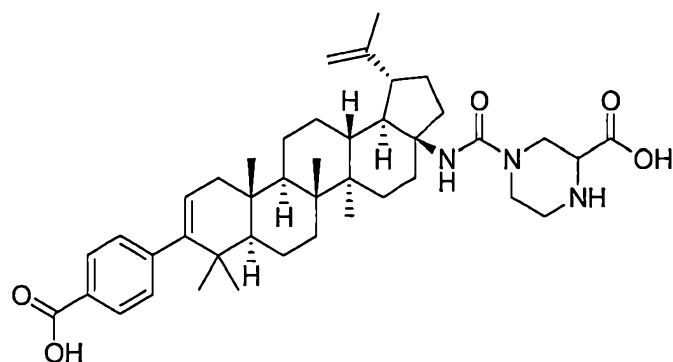


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程

序，使用哌嗪-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型HPLC純化之後，分離得到呈白色固體狀產物(76 mg, 62%產率)，其為兩種非對映異構體之混合物。LCMS: m/z 786 ($M+H^+$)，滯留時間2.84 min (方法11)。此物質為約1:1比率之非對映異構體混合物。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之1:1混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H) 0.94 (br. s., 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.04-1.18 (m, 5 H) 1.19-1.43 (m, 6 H) 1.46 (d, $J=2.75$ Hz, 9 H) 1.47-1.61 (m, 6 H) 1.61-1.80 (m, 8 H) 1.91-2.05 (m, 1 H) 2.12 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H) 2.43 (dd, $J=12.21, 8.24$ Hz, 1 H) 2.46-2.53 (m, 1 H) 2.53-2.62 (m, 1 H) 2.98 (br. s., 1 H) 3.17 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H) 3.35-3.44 (m, 1 H) 3.50 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H) 4.09 (br. s., 1 H) 4.60 (d, $J=13.73$ Hz, 1 H) 4.63 (br. s., 1 H) 4.68 (br. s., 1 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.29 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 63

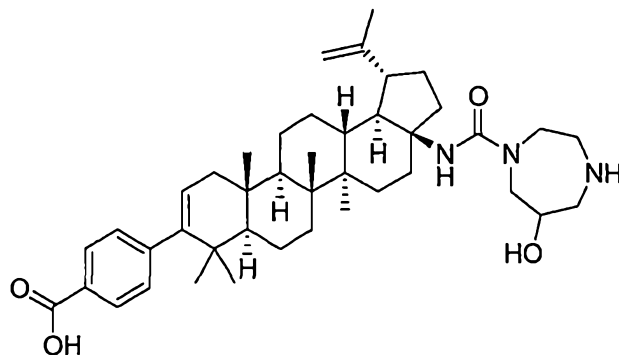
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-羧基苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基胺甲鹽基)哌嗪-2-甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用哌嗪-2-甲酸甲酯作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (75 mg, 41% 產率)，其為兩種非對映異構體之混合物。LCMS: m/z 686 ($M+H^+$)，滯留時間 2.46 min (方法 11)。此物質為約 1:1 比率之非對映異構體混合物。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H) 0.93 (br. s., 3 H) 0.99 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.05-1.18 (m, 5 H) 1.25 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 1.28-1.42 (m, 4 H) 1.42-1.52 (m, 5 H) 1.52-1.64 (m, 2 H) 1.65-1.84 (m, 7 H) 1.87-1.99 (m, 1 H) 2.11 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H) 2.41 (td, $J=11.90, 8.85$ Hz, 1 H) 2.55 (dd, $J=13.43, 2.75$ Hz, 1 H) 2.63 (tt, $J=10.72, 5.46$ Hz, 1 H) 3.07-3.18 (m, 0.5 H) 3.19-3.27 (m, 0.5 H) 3.34-3.51 (m, 2 H) 3.57-3.71 (m, 1 H) 3.71-3.83 (m, 1 H) 3.98-4.05 (m, 0.5 H) 4.07-4.16 (m, 1 H) 4.16-4.25 (m, 0.5 H) 4.63 (s, 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 5.28 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 7.19 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

實例 64

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(6-羥基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

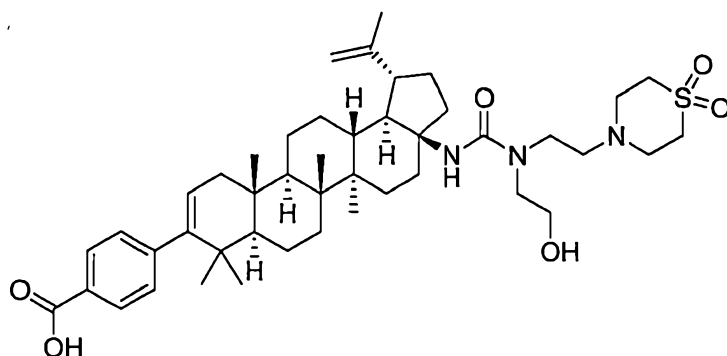


按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 1,4-二氮雜環庚-6-醇二氫溴酸鹽作為反應物胺來製備標題化合物。逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物 (30 mg, 35% 產率)，其為兩種非對映異構體之混合物。LCMS: m/z 672 ($M+H^+$)，滯留時間 2.42 min (方法 11)。此物質為約 1:1 比率之非對映異構體混合物。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.89-0.96 (m, 6 H) 0.97-1.05 (m, 6 H) 1.05-1.17 (m, 5 H) 1.22-1.42 (m, 6 H) 1.42-1.60 (m, 7 H) 1.64-1.80 (m, 7 H) 1.82-2.02 (m, 2 H) 2.12 (dd, $J=17.09$, 6.10 Hz, 1 H) 2.49-2.65 (m, 2 H) 3.12-3.32 (m, 4 H) 3.36-3.44 (m, 1 H) 3.45-3.53 (m, 1 H) 3.78 (d, $J=15.56$ Hz, 0.5 H) 3.95 (d, $J=15.56$ Hz, 0.5 H) 4.25-4.44 (m, 2 H) 4.62 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 4.71 (br. s., 0.5 H) 4.75 (br. s., 0.5 H) 5.29 (d, $J=6.10$ Hz, 1 H) 5.69 (s, 0.5 H) 5.74 (s, 0.5 H) 7.20 (dd,

$J=8.24, 1.53 \text{ Hz}, 2 \text{ H}) 7.92 (\text{d}, J=7.93 \text{ Hz}, 2 \text{ H})$ 。

實例 65

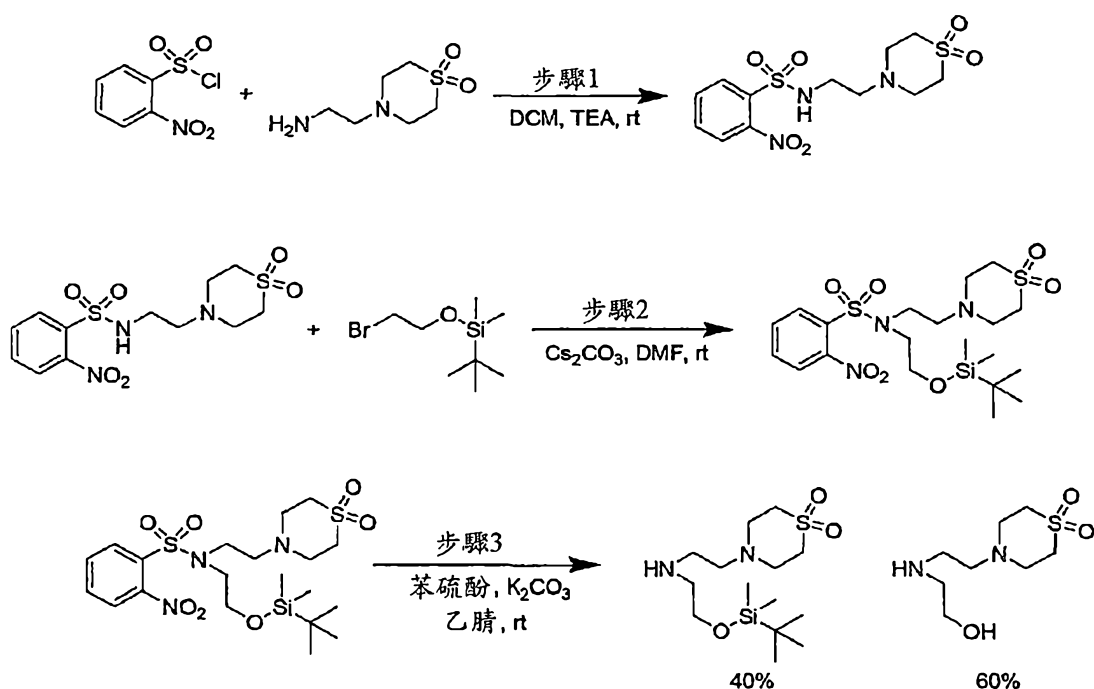
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)(2-羥乙基)胺甲醯基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



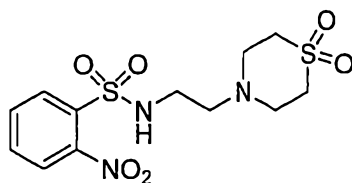
標題化合物係按照關於C-17脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用以下步驟3中所獲得之2-((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)-N-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)乙胺與2-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)乙醇之混合物作為反應物胺來製備。脲形成步驟直接獲得作為主要反應產物的脫除矽烷基之物質，因此不必進行脫除矽烷基之步驟。進行酯水解後，藉由逆相製備型HPLC純化分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物(96 mg，57%產率)。LCMS: m/z 778 ($M+H^+$)，滯留時間2.43 min (方法11)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 與 MeOD 之1:1混合物， MeOD 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.01 (br. s., 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.06-1.16 (m, 5 H) 1.20-1.45 (m,

6 H) 1.45-1.64 (m, 6 H) 1.64-1.79 (m, 6 H) 1.81-2.00 (m, 2 H) 2.12 (dd, $J=17.07, 6.27$ Hz, 1 H) 2.38 (dd, $J=11.80, 8.03$ Hz, 1 H) 2.48-2.63 (m, 2 H) 3.16 (br. s., 2 H) 3.30 (br. s., 1 H) 3.37 (br. s., 4 H) 3.43-3.58 (m, 3 H) 3.60 (br. s., 4 H) 3.76 (br. s., 2 H) 4.61 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 4.73 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 5.29 (d, $J=4.77$ Hz, 1 H) 7.20 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H)。

合成用於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)(2-羥乙基)胺甲醯基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸之胺：

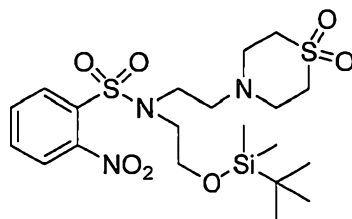


步驟 1. 製備 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺



在冰浴中冷卻 4-(2-胺基乙基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物 (2.00 g, 11.2 mmol) 及三乙胺 (1.42 g, 14.0 mmol) 於 DCM (100 mL) 中之混合物，且用 2-硝基苯-1-磺醯氯 (2.49 g, 11.2 mmol) 緩慢處理。自冰浴中移除混合物且在室溫下攪拌 18 小時。用水 (2×50 mL) 洗滌所得混合物且用 DCM (50 mL) 萃取所合併之水性洗滌物。合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮成黃色固體。藉由矽膠層析法 (線性梯度 100% DCM 至 100:1 DCM:MeOH) 加以純化，獲得淺黃色固體狀標題化合物 (3.47 g, 85% 產率)。LCMS: m/z 364 ($M+H^+$)，滯留時間 0.98 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 2.71 (t, $J=5.49$ Hz, 2 H) 2.96 (br. s., 4 H) 3.05 (br. s., 4 H) 3.20 (q, $J=5.49$ Hz, 2 H) 5.93 (br. s., 1 H) 7.73-7.84 (m, 2 H) 7.84-7.93 (m, 1 H) 8.11-8.23 (m, 1 H)。

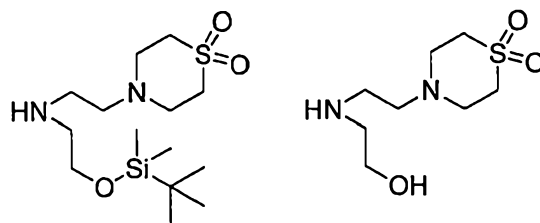
步驟 2. 製備 *N*-(2-((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)乙基)-*N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺



將 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺 (0.400 g, 1.10 mmol) 與碳酸鉀 (0.538 g, 1.65

mmol)合併於DMF(5 mL)中。在室溫下攪拌漿液30分鐘，接著向其中添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(0.527 g, 2.20 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物18小時。用乙酸乙酯(60 mL)及水(40 mL)稀釋，接著振盪使各相分離。分離有機相，用水(2×30 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮成殘餘物。藉由矽膠層析法(梯度100% DCM至100:1 DCM:MeOH)加以純化，獲得黃色固體狀標題化合物(0.560 g, 98%產率)。LCMS: m/z 522 ($M+H^+$)，滯留時間2.22 min (方法11)。 1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 0.01 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 2.75 (t, $J=5.95$ Hz, 2 H) 3.05 (s, 8 H) 3.44 (t, $J=5.49$ Hz, 2 H) 3.57 (t, $J=6.41$ Hz, 2 H) 3.70 (t, $J=5.49$ Hz, 2 H) 7.63-7.78 (m, 3 H) 8.02-8.11 (m, 1 H)。

步驟3. 製備2-((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)- N -(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)乙胺與2-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)乙醇之混合物

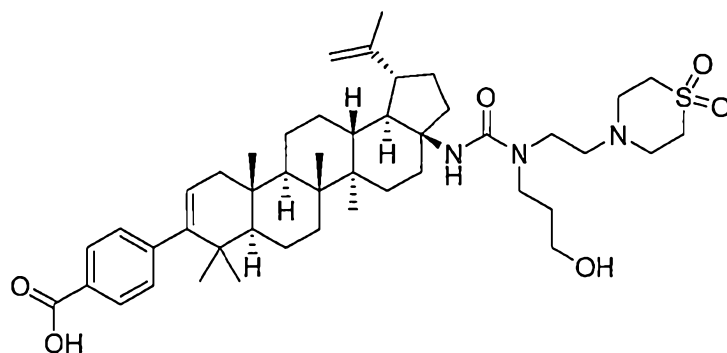


將 N -(2-((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)乙基)- N -(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺(0.550 g, 1.05 mmol)及苯硫酚(0.348 g, 3.16 mmol)合併於無水乙腈(10 mL)中。添加碳酸鉀(0.583 g, 4.22 mmol)

且在室溫下攪拌混合物18小時。用乙酸乙酯稀釋混合物且過濾以移除不需要之固體。真空濃縮粗濾液，再溶解於甲醇中，且裝載於強陽離子性交換樹脂濾筒上以捕捉所要產物。用甲醇自濾筒溶離不需要之物質，接著藉由用2 M氬之甲醇溶液溶離而使所要物質自樹脂中釋出。真空濃縮，獲得黃色油狀物(0.300 g, 85%產率)。¹H NMR揭示所收集之物質為所要產物與脫除矽烷基之所要物質之約2:3混合物。不進行進一步純化，且混合物轉入下一步驟。

實例 66

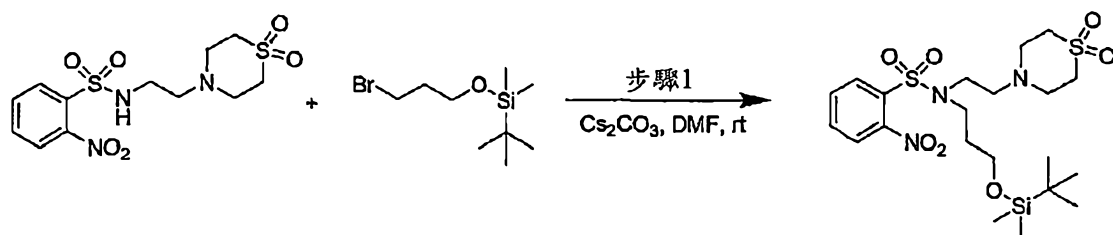
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)(3-羥丙基)胺甲醯基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氬-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

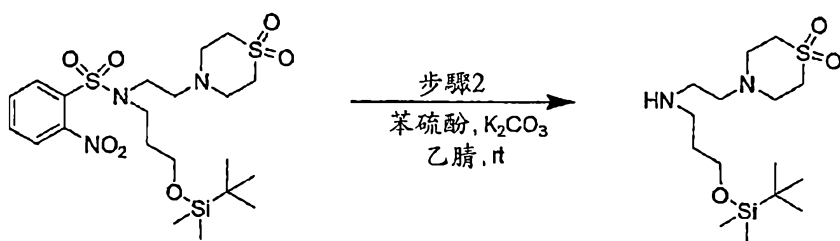


按照上文關於C-17脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用3-((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)-N-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-1-丙胺(如下文所述來製備)作為反應物胺來製備標題化合物。脲形成步驟直接獲得作為主要反應產物的脫除矽烷基之物質，因此不必進行脫除

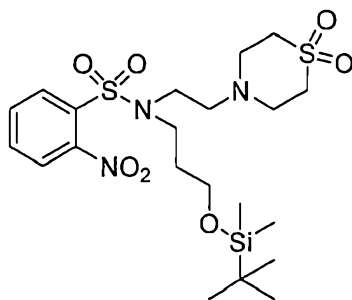
矽烷基之步驟。進行酯水解後，藉由逆相製備型HPLC純化分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物(86 mg, 53% 產率)。LCMS: m/z 792 ($M+H^+$)，滯留時間2.45 min (方法11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之1:1混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H) 0.94 (br. s., 3 H) 1.00 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.07-1.17 (m, 5 H) 1.25 (d, $J=7.02$ Hz, 1 H) 1.28-1.45 (m, 5 H) 1.45-1.65 (m, 7 H) 1.65-1.75 (m, 6 H) 1.75-1.85 (m, 2 H) 1.85-1.99 (m, 2 H) 2.12 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H) 2.41 (dd, $J=12.05, 8.09$ Hz, 1 H) 2.58 (d, $J=13.43$ Hz, 1 H) 2.66 (td, $J=10.91, 4.73$ Hz, 1 H) 3.09 (br. s., 2 H) 3.39-3.52 (m, 2 H) 3.54 (br. s., 4 H) 3.55-3.63 (m, 2 H) 3.67 (ddd, $J=10.76, 5.26, 5.04$ Hz, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 4.75 (s, 1 H) 5.29 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H) 7.20 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H)。

合成用於製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)(3-羥丙基)胺甲醯基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸之胺：





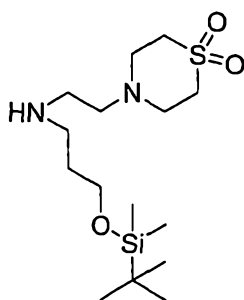
步驟1. 製備 *N*-(3-((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)丙基)-*N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺



將 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺 (0.400 g, 1.10 mmol) 與碳酸鉀 (0.538 g, 1.65 mmol) 合併於 DMF (5 mL) 中。在室溫下攪拌漿液 30 分鐘，接著向其中添加 (3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (0.558 g, 2.20 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 18 小時。LCMS 指示不完全轉化，因此再添加 (3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (0.558 g, 2.20 mmol) 及碳酸鉀 (0.538 g, 1.65 mmol)，且將混合物加熱至 70°C 後維持 1 小時。用乙酸乙酯 (60 mL) 及水 (40 mL) 稀釋，接著振盪使各相分離。分離有機相，用水 (2×30 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮成殘餘物。藉由矽膠層析法 (梯度 100% DCM 至 100:1 DCM:MeOH) 加以純化，獲得部分結晶之黏稠黃色物質狀標題化合物 (0.548 g, 93% 產率)。LCMS: m/z 536 ($M+H^+$)，滯留時間 2.26 min (方法 11)。 1H

NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 0.02 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 1.63-1.75 (m, 2 H) 2.72 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H) 3.07 (s, 8 H) 3.32-3.40 (m, 2 H) 3.47 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H) 3.56 (t, $J=5.90$ Hz, 2 H) 7.63-7.76 (m, 3 H) 8.08 (dd, $J=7.53, 1.76$ Hz, 1 H)。

步驟2. 製備3-((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)-*N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-1-丙胺

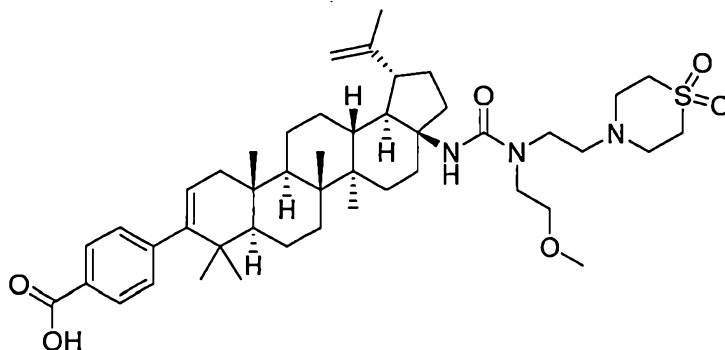


將 *N*-(3-((第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基)丙基)-*N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺 (0.540 g, 1.01 mmol) 及 苯硫酚 (0.333 g, 3.02 mmol) 合併於無水乙腈 (10 mL) 中。添加碳酸鉀 (0.557 g, 4.03 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。用乙酸乙酯稀釋混合物且過濾以移除不需要之固體。真空濃縮粗濾液，再溶解於甲醇中，且裝載於強陽離子性交換樹脂濾筒上以捕捉所要產物。用甲醇自濾筒溶離不需要之物質，接著藉由用 2 M 氨之甲醇溶液溶離而使所要物質自樹脂中釋出。真空濃縮，獲得黃色油狀標題化合物 (0.294 g, 83% 產率)。不進行進一步純化，且混合物轉入下一步驟。LCMS: m/z 351 ($M+H^+$)； 1H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6

H) 0.90 (s, 9 H) 1.75 (quin, $J=6.46$ Hz, 2 H) 2.69-2.72 (m, 2 H) 2.72-2.80 (m, 4 H) 3.00-3.11 (m, 8 H) 3.70 (t, $J=6.02$ Hz, 2 H)。

實例 67

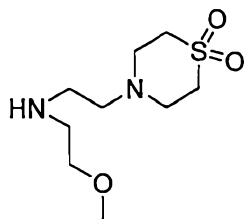
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)(2-甲氧基乙基)胺甲鹽基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)-N-(2-甲氧基乙基)乙胺(如下文所述來製備)作為反應物胺來製備標題化合物。進行酯水解後，藉由逆相製備型 HPLC 純化分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物(89 mg, 57% 產率)。LCMS: m/z 792 ($M+H^+$)，滯留時間 2.48 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H) 0.95 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.06-1.17 (m, 5 H) 1.24-1.29 (m, 1 H) 1.30-1.42 (m, 4 H) 1.44-1.55 (m, 6 H) 1.55-1.65 (m, 2 H) 1.65-1.77 (m, 6

將 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺 (0.400 g, 1.10 mmol) 與碳酸鉀 (0.538 g, 1.65 mmol) 合併於 DMF (5 mL) 中。在室溫下攪拌漿液 30 分鐘，接著向其中添加 1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.306 g, 2.20 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 72 小時。LCMS 指示不完全轉化，因此再添加 1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.306 g, 2.20 mmol) 及碳酸鉀 (0.538 g, 1.65 mmol)，且將混合物加熱至 70°C 後維持 1 小時。用乙酸乙酯 (60 mL) 及水 (40 mL) 稀釋，接著振盪使各相分離。分離有機相，用水 (2×30 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮成殘餘物。藉由矽膠層析法 (梯度 100% DCM 至 60:1 DCM:MeOH) 加以純化，獲得黃色油狀標題化合物 (0.486 g, 105% 產率)。LCMS: m/z 422 ($M+H^+$)，滯留時間 1.35 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 2.72 (t, $J=6.41$ Hz, 2 H) 3.01 (s, 8 H) 3.21 (s, 3 H) 3.39-3.52 (m, 6 H) 7.62-7.66 (m, 1 H) 7.66-7.74 (m, $J=7.48$, 7.32, 7.32, 7.32, 1.68 Hz, 2 H) 8.01 (dd, $J=7.78$, 1.68 Hz, 1 H)。

步驟 2. 製備 2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)-*N*-(2-甲氧基乙基)乙胺

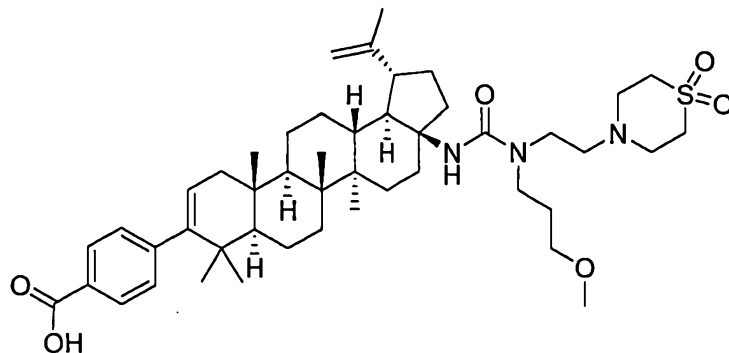


將 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-*N*-(2-甲氧

基乙基)-2-硝基苯磺醯胺(0.470 g, 1.12 mmol)及苯硫酚(0.369 g, 3.35 mmol)合併於無水乙腈(10 mL)中。添加碳酸鉀(0.616 g, 4.46 mmol)且在室溫下攪拌混合物18小時。用乙酸乙酯稀釋混合物且過濾以移除不需要之固體。真空濃縮粗濾液，再溶解於甲醇中，且裝載於強陽離子性交換樹脂濾筒上以捕捉所要產物。用甲醇自濾筒溶離不需要之物質，接著藉由用2 M氨之甲醇溶液溶離而使所要物質自樹脂中釋出。真空濃縮，獲得黃色固體狀標題化合物(0.222 g, 84%產率)。不進行進一步純化，且混合物轉入下一步驟。LCMS: m/z 237 ($M+H^+$)； 1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 2.15 (br. s., 1 H) 2.66-2.71 (m, 2 H) 2.71-2.77 (m, 2 H) 2.82 (t, $J=5.04$ Hz, 2 H) 2.97-3.05 (m, 4 H) 3.05-3.10 (m, 4 H) 3.37 (s, 3 H) 3.51 (t, $J=5.04$ Hz, 2 H)。

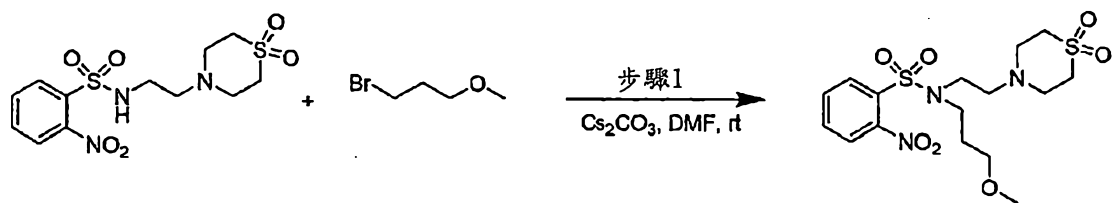
實例 68

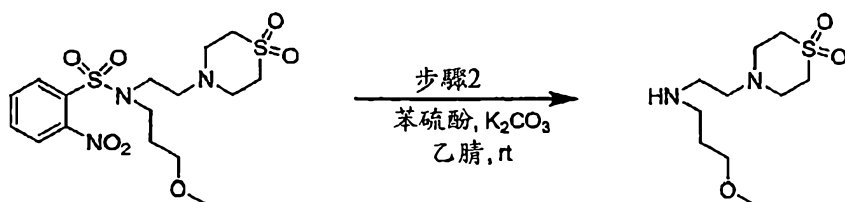
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)(3-甲氧基丙基)胺甲醯基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



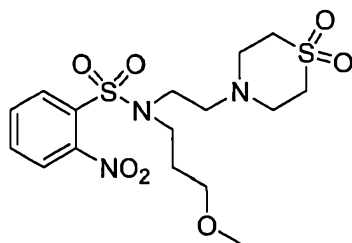
按照上文關於C-17脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-3-甲氧基-1-丙胺(如下文所述來製備)作為反應物胺來製備標題化合物。進行酯水解後，藉由逆相製備型HPLC純化分離得到白色固體狀單三氟乙酸鹽產物(132 mg, 82%產率)。LCMS: m/z 806 ($M+H^+$)，滯留時間2.52 min (方法11)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之1:1混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H) 0.95 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.03 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H) 1.11-1.21 (m, 2 H) 1.21-1.42 (m, 5 H) 1.43-1.65 (m, 8 H) 1.65-1.77 (m, 6 H) 1.77-1.98 (m, 5 H) 2.12 (dd, $J=17.07, 6.27$ Hz, 1 H) 2.40 (dd, $J=12.17, 8.16$ Hz, 1 H) 2.55-2.67 (m, 2 H) 3.01 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H) 3.29 (d, $J=5.02$ Hz, 4 H) 3.34-3.42 (m, 1 H) 3.42-3.59 (m, 11 H) 4.74 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 5.24-5.34 (m, 1 H) 7.20 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.92 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H)。

合成用於製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)(3-甲氧基丙基)胺甲鹽基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸之胺：





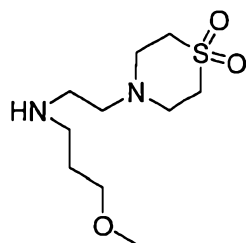
步驟1. 製備 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-2-硝基苯磺醯胺



將 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺 (0.400 g, 1.10 mmol) 與碳酸鉀 (0.538 g, 1.65 mmol) 合併於 DMF (5 mL) 中。在室溫下攪拌漿液 30 分鐘，接著向其中添加 1-溴-3-甲氧基丙烷 (0.337 g, 2.20 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 72 小時。LCMS 指示不完全轉化，因此再添加 1-溴-3-甲氧基丙烷 (0.337 g, 2.20 mmol) 及碳酸鉀 (0.538 g, 1.65 mmol)，且將混合物加熱至 70°C 後維持 1 小時。用乙酸乙酯 (60 mL) 及水 (40 mL) 稀釋，接著振盪使各相分離。分離有機相，用水 (2×30 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並真空濃縮成殘餘物。藉由矽膠層析法 (梯度 100% DCM 至 60:1 DCM:MeOH) 加以純化，獲得黃色油狀標題化合物 (0.522 g, 109% 產率)。LCMS: m/z 436 ($M+H^+$)，滯留時間 1.50 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷- d) δ ppm 1.68-1.77 (m, 2 H) 2.67 (t, $J=6.26$ Hz, 2 H) 3.02 (br. s., 8

H) 3.16 (s, 3 H) 3.27 (t, $J=5.80$ Hz, 2 H) 3.31-3.37 (m, 2 H) 3.41 (t, $J=6.26$ Hz, 2 H) 7.61-7.65 (m, 1 H) 7.66-7.74 (m, 2 H) 7.99-8.03 (m, 1 H)。

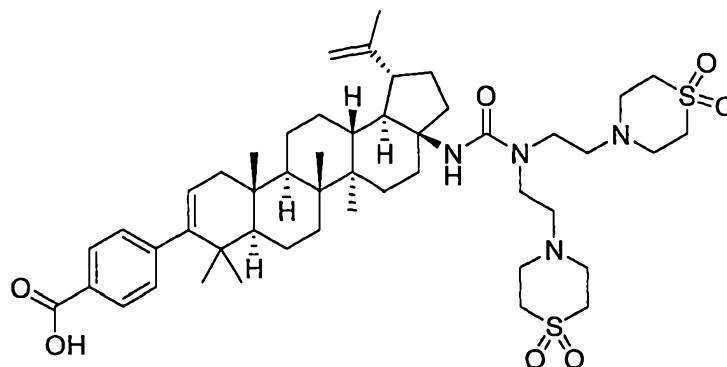
步驟2. 製備 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-3-甲氧基-1-丙胺



將 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-*N*-(3-甲氧基丙基)-2-硝基苯磺醯胺 (0.510 g, 1.17 mmol) 及 苯硫酚 (0.387 g, 3.51 mmol) 合併於無水乙腈 (10 mL) 中。添加碳酸鉀 (0.647 g, 4.68 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。用乙酸乙酯稀釋混合物且過濾以移除不需要之固體。真空濃縮粗濾液，再溶解於甲醇中，且裝載於強陽離子性交換樹脂濾筒上以捕捉所要產物。用甲醇自濾筒溶離不需要之物質，接著藉由用 2 M 氨之甲醇溶液溶離而使所要物質自樹脂中釋出。真空濃縮，獲得黃色油狀物 (0.255 g, 87% 產率)。不進行進一步純化，且混合物轉入下一步驟。LCMS: m/z 251 ($M+H^+$)； 1H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 1.77 (quin, $J=6.53$ Hz, 2 H) 2.13 (br. s., 2 H) 2.62-2.68 (m, 2 H) 2.68-2.75 (m, 4 H) 2.93-3.11 (m, 8 H) 3.32 (s, 3 H) 3.44 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H)。

實例 69

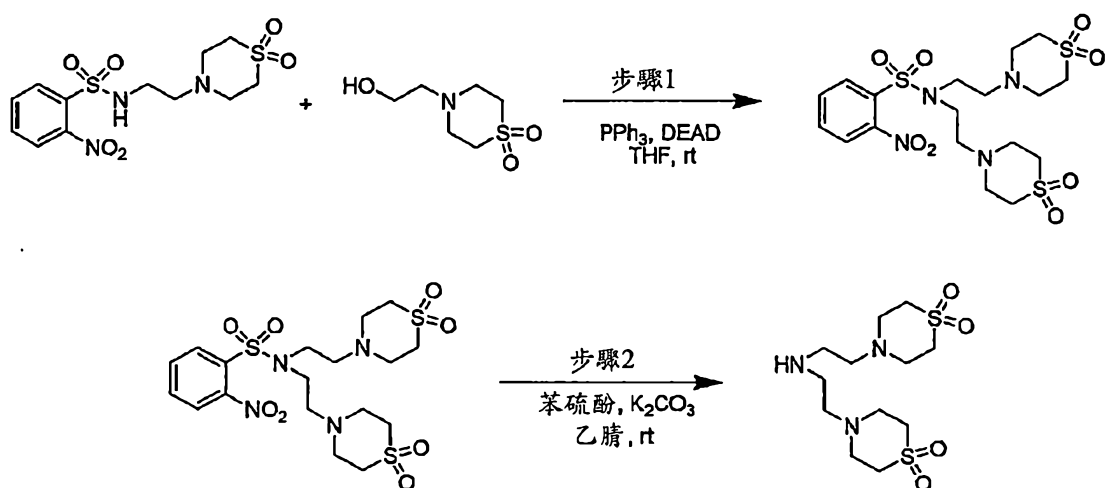
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((雙(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺甲鹽基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



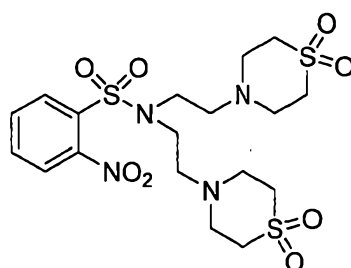
按照上文關於 C-17 脲形成及隨後酯水解所述之一般程序，使用 2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)-N-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)乙胺(如下文所述來製備)作為反應物胺來製備標題化合物。進行酯水解後，藉由逆相製備型 HPLC 純化分離得到呈微黃色固體狀雙三氟乙酸鹽產物(109 mg, 64%產率)。LCMS: m/z 895 ($M+H^+$)，滯留時間 2.42 min (方法 11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.94 (br. s., 3 H) 0.95 (br. s., 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.04 (s, 3 H) 1.12 (s, 3 H) 1.13-1.22 (m, 2 H) 1.23-1.32 (m, 2 H) 1.33-1.43 (m, 2 H) 1.43-1.63 (m, 8 H) 1.64-1.81 (m, 7 H) 1.84-1.96 (m, 1 H) 2.13 (dd, $J=17.24, 6.26$ Hz, 1 H) 2.38 (td, $J=10.61, 5.04$ Hz, 1 H) 2.47 (dd, $J=12.51, 8.24$ Hz, 1 H) 2.50-2.59 (m, 1 H) 3.01 (br. s., 4 H) 3.26 (br. s., 8 H) 3.35-3.50 (m, 10 H) 3.50-3.62

(m, 2 H) 4.67 (s, 1 H) 4.80 (s, 1 H) 5.29 (dd, $J=6.10$, 1.53 Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.92 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H)。

合成用於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((雙(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺甲磺基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸之胺：



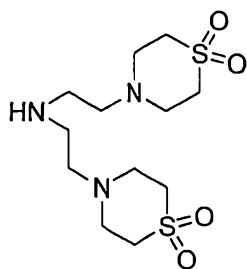
步驟1. 製備 *N,N'*-雙(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺



將 *N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺(0.500 g, 1.38 mmol)與 4-(2-羥乙基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物(0.296 g, 1.65 mmol)合併於 THF(10 mL)中。向

此混合物中添加三苯膦(0.541 g, 2.06 mmol)及偶氮二甲酸二乙酯(0.359 g, 2.06 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物72小時。真空濃縮混合物，接著再溶解於乙腈中。藉由逆相製備型HPLC加以純化，獲得淺黃色固體狀標題化合物雙三氟乙酸鹽(0.863 g, 83%產率)。LCMS: m/z 525 ($M+H^+$)，滯留時間1.25 min (方法11)。 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 2.85 (t, $J=6.71$ Hz, 4 H) 3.14 (d, $J=5.49$ Hz, 8 H) 3.18 (d, $J=5.80$ Hz, 8 H) 3.51 (t, $J=6.71$ Hz, 4 H) 7.71-7.75 (m, 1 H) 7.75-7.84 (m, 2 H) 8.05 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H)。

步驟2. 製備2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)-*N*-(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)乙胺

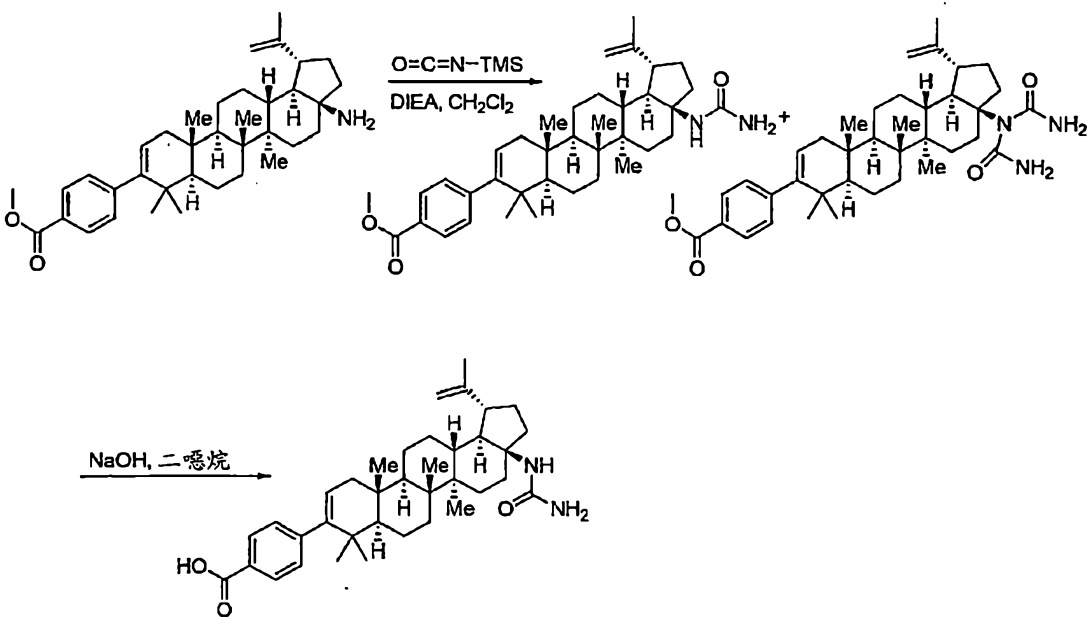


將*N,N*-雙(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺(0.85 g, 1.13 mmol)及苯磺酚(0.373 g, 3.39 mmol)合併於無水乙腈(10 mL)中。添加碳酸鉀(0.936 g, 6.78 mmol)且在室溫下攪拌混合物18小時。用乙酸乙酯稀釋混合物且過濾以移除不需要之固體。真空濃縮粗濾液，再溶解於甲醇中，且裝載於強陽離子性交換樹脂濾筒上以捕捉所要產物。用甲醇自濾筒溶離不需要之物質，接著藉由用2 M氨之甲醇溶液溶離而使所要物質自樹脂中釋出。

真空濃縮，獲得黏稠黃色油狀物(0.381 g，100%產率)。不進行進一步純化，且混合物轉入下一步驟。

實例 69-1

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-脲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-胺甲鹽基脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



步驟 1. 向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(50 mg，0.092 mmol)於

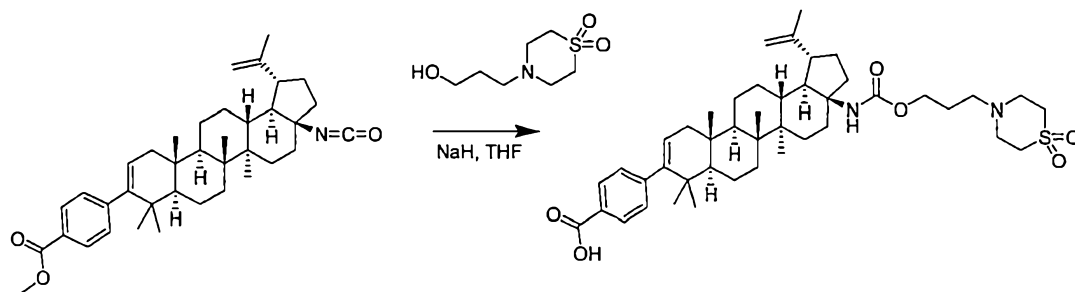
DCM(1 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.016 mL, 0.092 mmol)及異氰酸酯基三甲基矽烷(15.89 mg, 0.138 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物48小時。LC-MS顯示所要產物 $M+1=587.48$ (2.87 min, 方法13)及副產物 $M+1=630.48$ (2.97 min, 方法13)。真空移除揮發性物質。獲得黃色油狀粗產物且依原樣用於下一步驟。

步驟2. 按照上文關於合成4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法(步驟2)製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-脲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。分離得到白色固體狀產物(15 mg, 28%)。實例69-1: LCMS: m/e 573.45 ($M+H$)⁺, 2.67 min (方法13)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.32 (dd, $J=6.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.40 (dd, $J=12.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J=17.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.63-1.48 (m, 6H), 1.46-1.26 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.22-1.08 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

第2部分: 胺基甲酸酯

實例70

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙氧基]羰基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。

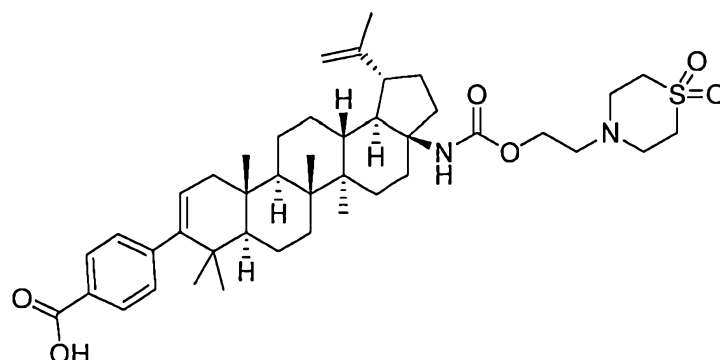


向 4-(3-羥丙基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物 (407 mg, 2.106 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之混濁溶液中添加氫化鈉 (84 mg, 2.106 mmol)。在室溫下攪拌所得白色漿液。40 分鐘之後，用四氫呋喃 (5 mL) 稀釋所得糊狀物，且用 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.351 mmol) 一次性處理。在室溫下攪拌所得白色漿液隔夜。16 小時後，將反應物傾入 0.1 N HCl (20 mL) 中且用 2×50 mL EtOAc 萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，獲得白色發泡體狀產物。將粗物質溶解於 2 mL THF 中，過濾並藉由逆相製備型 HPLC 使用 HPLC 方法 1 加以純化，獲得白色固體狀標題化合物單三氟乙酸鹽 (123.1 mg, 0.143 mmol, 40.6% 產率)。LCMS: m/e 749.5 (M+H)⁺, 2.10

min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 *MeOD*:*CDCl*₃) δ =7.92 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 5.29 (dd, *J*=1.8, 6.1 Hz, 1 H), 4.75 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 4.63 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 4.09 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 3.42 (br. s., 3 H), 2.98 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 2.57 (dt, *J*=5.3, 10.9 Hz, 1 H), 2.51 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 2.35-2.28 (m, 1 H), 2.12 (dd, *J*=6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.02-1.88 (m, 3 H), 1.82-1.65 (m, 7 H), 1.65-1.45 (m, 6 H), 1.45-1.19 (m, 6 H), 1.15-1.10 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。¹³C NMR (1:1 *MeOD*:*CDCl*₃) δ ppm 15.2, 16.5, 17.2, 19.9, 20.7, 21.8, 22.3, 26.2, 26.5, 28.2, 29.9, 30.2, 30.5, 34.5, 37.2, 38.4, 38.6, 41.6, 42.7, 43.0, 48.2, 50.1, 50.5, 50.6, 51.9, 53.9, 54.6, 62.4, 64.9, 78.8, 111.0, 124.9, 129.3, 129.7, 131.0, 147.4, 149.8, 150.4, 156.3, 170.1。

實例 71

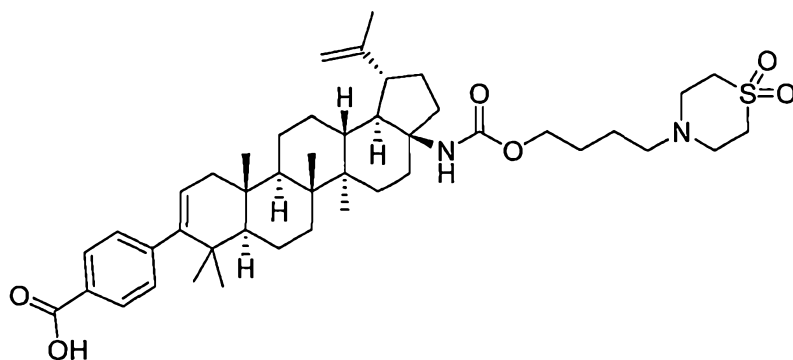
製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙氧基]羰基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]蒽-9-基]苯甲酸。



標題化合物係按照與關於製備 4-
 [(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[3-(1,1-
 二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙氧基]羰基]胺基]-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十
 八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環
 戊并[a]萘-9-基]苯甲酸所述相同之程序，由 4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰
 酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
 1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率24%)，例外為
 使用 4-(2-羥乙基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物代替 4-(3-羥丙基)
 硫代嗎啉 1,1-二氧化物。LCMS: m/e 735.3 ($M+H$)⁺, 2.63
 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ =7.95 (d,
 J =8.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 5.33 (dd, J =1.7,
 6.3 Hz, 1 H), 4.79 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.38-
 4.28 (m, 1 H), 4.27-4.19 (m, 1 H), 3.56-3.43 (m, 3 H), 3.31
 (br. s., 2 H), 3.17 (br. s., 2 H), 2.71 (dt, J =5.3, 11.1 Hz, 1
 H), 2.57 (d, J =13.4 Hz, 1 H), 2.33 (dd, J =8.4, 12.1 Hz, 1
 H), 2.18 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.00-1.89 (m, 2 H),
 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.73 (d, J =4.3 Hz, 1 H),
 1.71-1.64 (m, 1 H), 1.62-1.56 (m, 2 H), 1.56-1.48 (m, 4 H),
 1.47-1.35 (m, 4 H), 1.31 (dt, J =4.0, 9.3 Hz, 2 H), 1.15 (s, 3
 H), 1.12 (d, J =3.1 Hz, 1 H), 1.07 (s, 6 H), 0.99 (s, 3 H),
 0.97 (s, 3 H)。

實例 72

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[4-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丁氧基]羰基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。



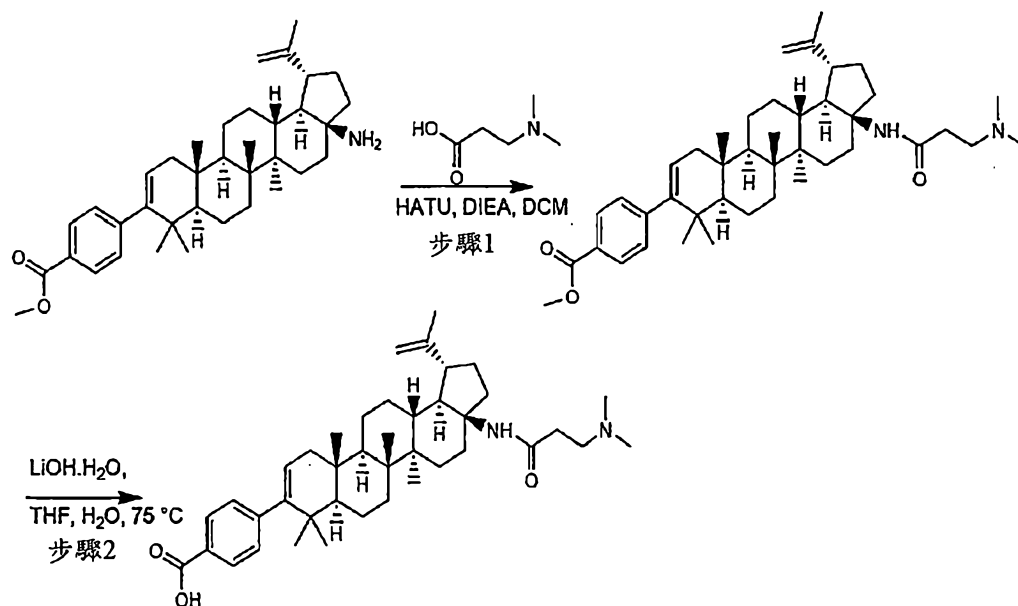
標題化合物係按照與關於製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙氧基]羰基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 55%)，例外為使用 4-(4-羥丁基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物代替 4-(3-羥丙基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物。LCMS: m/e 763.5 ($M+H$)⁺, 2.14 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ =7.95 (d,

$J=8.2$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 5.32 (dd, $J=1.5$, 6.1 Hz, 1 H), 4.78 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.14-4.04 (m, 2 H), 3.87-3.79 (m, 4 H), 3.62-3.51 (m, 4 H), 2.69 (dt, $J=5.0$, 11.1 Hz, 1 H), 2.56 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H), 2.32 (dd, $J=8.9$, 11.3 Hz, 1 H), 2.18 (dd, $J=6.3$, 17.2 Hz, 1 H), 2.00-1.91 (m, 2 H), 1.91-1.82 (m, 2 H), 1.82-1.75 (m, 3 H), 1.74 (s, 4 H), 1.70-1.56 (m, 3 H), 1.51 (d, $J=11.0$ Hz, 4 H), 1.46-1.34 (m, 4 H), 1.33-1.26 (m, 2 H), 1.14 (s, 3 H), 1.13-1.09 (m, 2 H), 1.08-1.06 (m, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

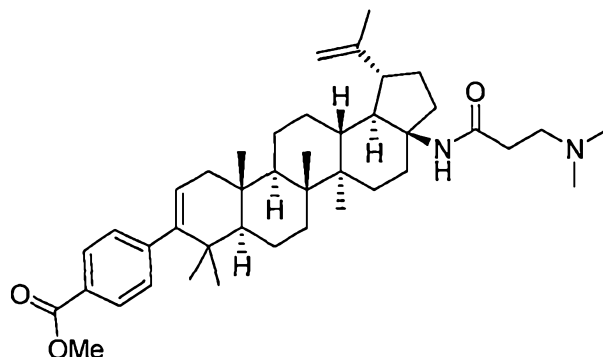
第3部分：鹽胺

實例 73

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



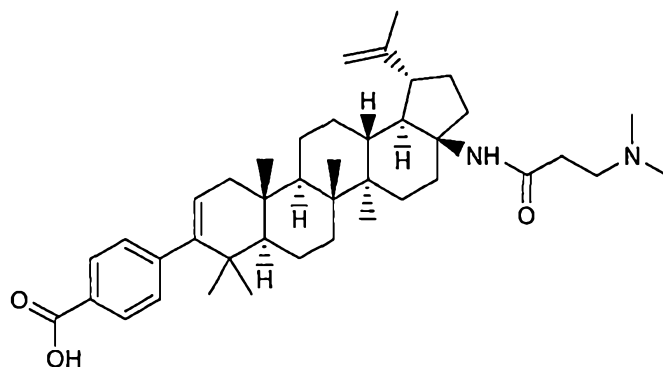
步驟1. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯



向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.240 g, 0.441 mmol)於THF(5 mL)中之混濁溶液混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.461 mL, 2.65 mmol)、六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄(0.369 g, 0.971 mmol)及3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽(0.136 g, 0.883 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。16小時後，用EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物，用1 N HCl(5 mL)、5% NaHCO₃、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮成黏稠油狀產物。將粗物質溶解於THF(1 mL)及MeOH(1.5 mL)中，過濾並藉由逆相製備型HPLC使用HPLC方法4加以純化，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-

1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽(93.8 mg, 0.116 mmol, 26.4%產率)。LCMS: m/e 643.3 ($M+H$)⁺, 4.17 min (方法8)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 *MeOD*:*CDCl*₃) δ =7.97-7.85 (m, 2 H), 7.29-7.23 (m, 2 H), 7.21 (br. s., 1 H), 5.32 (d, J =4.0 Hz, 1 H), 4.80 (br. s., 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 3.97-3.88 (m, 3 H), 3.43-3.37 (m, 2 H), 2.92 (br. s., 6 H), 2.84-2.77 (m, 2 H), 2.77-2.68 (m, 2 H), 2.46-2.38 (m, 1 H), 2.22-2.13 (m, 1 H), 2.05-1.88 (m, 2 H), 1.83 (d, J =13.4 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 5 H), 1.66-1.49 (m, 7 H), 1.48-1.34 (m, 4 H), 1.32 (br. s., 1 H), 1.16 (br. s., 4 H), 1.07 (br. s., 6 H), 0.98 (br. s., 3 H), 0.96 (br. s., 3 H)。¹³C NMR (1:1 *MeOD*:*CDCl*₃) δ ppm 13.8, 15.4, 16.0, 18.4, 19.9, 20.6, 21.4, 25.6, 27.5, 28.7, 29.0, 29.5, 29.7, 33.8, 34.8, 36.4, 37.5, 37.5, 40.8, 41.8, 42.1, 47.0, 49.5, 49.8, 51.5, 53.3, 54.5, 65.8, 102.7, 109.7, 124.3, 128.2, 128.5, 130.3, 146.7, 149.2, 150.1, 167.6, 170.3。

步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



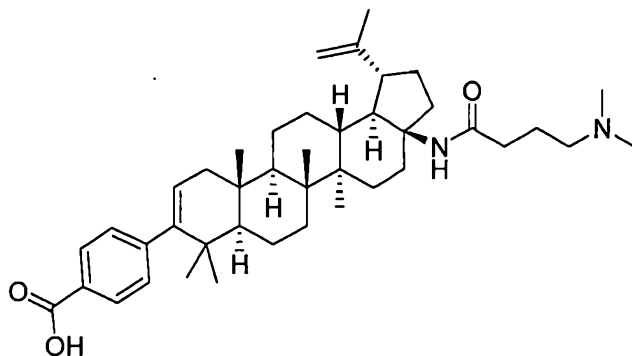
向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基氨基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽 (87.9 mg, 0.116 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加單水合氫氧化鋰 (19.49 mg, 0.464 mmol) 於水 (1.00 mL) 中之溶液。在 75°C 下攪拌反應物。8 小時後，將反應物濃縮至乾燥。將粗物質溶解於 THF (1 mL) 及 MeOH (1.5 mL) 中，過濾並藉由逆相製備型 HPLC 使用 HPLC 方法 1 加以純化，獲得白色固體狀標題化合物 (59.5 mg, 0.078 mmol, 67.6% 產率)。

LCMS: m/e 629.4 ($M+H$)⁺, 4.17 min (方法 8)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ =7.95 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.24 (d, J =8.2 Hz, 3 H), 5.33 (dd, J =1.5, 6.1 Hz, 1 H), 4.80 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.40 (t, J =6.6 Hz, 2 H), 2.92 (s, 6 H), 2.88-2.69 (m, 4 H), 2.42 (dd, J =8.4, 12.4 Hz, 1 H), 2.18 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.05-1.89 (m, 2 H), 1.83 (d, J =11.3 Hz, 1 H), 1.79-1.76 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 1.74-1.71 (m, 1 H), 1.66-1.56 (m, 3 H), 1.56-1.49 (m, 4 H), 1.47-1.28 (m, 5 H), 1.22-1.17 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 1.15-1.10

(m, 1 H), 1.07 (s, 6 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。¹³C NMR (*MeOD*) δ ppm 14.5, 16.1, 16.8, 19.1, 20.6, 21.3, 22.1, 26.2, 28.2, 29.4, 29.7, 30.4, 34.5, 35.5, 37.1, 38.1, 38.2, 41.5, 42.5, 42.8, 43.2, 47.6, 49.3, 50.1, 50.5, 54.0, 55.1, 66.4, 110.4, 124.9, 129.5, 130.9, 147.4, 149.6, 150.8, 169.6, 171.0。

實例 74

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(二甲基胺基)丁醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

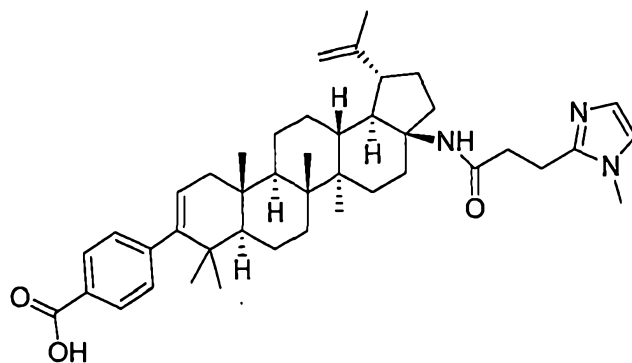


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率26%)，例外為在步驟1中使用4-(二甲基胺基)丁酸鹽酸鹽代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 643.4 ($M+H$)⁺, 4.19 min (方法8)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ =7.95 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.24 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 5.33 (dd, J =1.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.80 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.21-3.14 (m, 2 H), 2.93 (s, 6 H), 2.82-2.67 (m, 2 H), 2.49 (t, J =6.9 Hz, 2 H), 2.41 (dd, J =8.2, 12.2 Hz, 1 H), 2.18 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.06-1.96 (m, 3 H), 1.96-1.86 (m, 1 H), 1.85-1.79 (m, 1 H), 1.77 (br. s., 1 H), 1.75 (s, 3 H), 1.73-1.69 (m, 1 H), 1.64-1.56 (m, 3 H), 1.55-1.48 (m, 4 H), 1.47-1.38 (m, 3 H), 1.35 (d, J =12.2 Hz, 1 H), 1.33-1.27 (m, 1 H), 1.21-1.17 (m, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 1.12 (d, J =3.4 Hz, 1 H), 1.07 (s, 6 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

實例 75

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

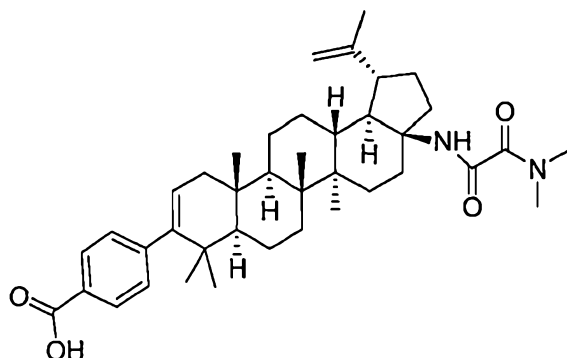


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率29%)，例外為在步驟1中使用 3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 666.4 ($M+H$)⁺, 4.15 min (方法8)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ =7.95 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.53-7.46 (m, 2 H), 7.25 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.33 (dd, J =1.8, 6.1 Hz, 1 H), 4.79 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.30-3.18 (m, 2 H), 2.84-2.79 (m, 2 H), 2.73 (dt, J =5.2, 11.1 Hz, 1 H), 2.64 (d, J =12.5 Hz, 1 H), 2.35 (dd, J =8.2, 12.2 Hz, 1 H), 2.18 (dd, J =6.4, 17.4 Hz, 1 H), 1.96 (dt, J =3.2, 12.1 Hz, 1 H), 1.91-1.78 (m, 2 H), 1.77 (s, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 1.60 (br. s., 2 H), 1.46-1.26 (m, 7 H), 1.22-1.13 (m, 1 H), 1.11 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 4 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

實例 76

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-

1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

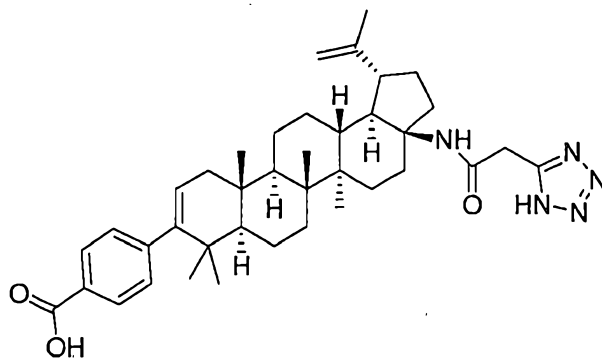


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 13%)，例外為在步驟 1 中使用 *N,N*-二甲基草醯胺酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 627.6 (M-H)⁻, 1.91 min (方法 5)。¹H NMR (500 MHz, 2:1 MeOD:CDCl₃) δ =7.93 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.21 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.30 (dd, J =1.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.77 (d, J =1.2 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.71-2.59 (m, 2 H), 2.46 (dd, J =8.2, 11.9 Hz, 1 H), 2.14 (dd, J =6.3, 17.2 Hz, 1 H), 2.02-1.93 (m, 1 H), 1.89 (dt, J =3.4, 12.2 Hz, 1 H), 1.79 (d,

$J=13.1$ Hz, 1 H), 1.75 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H), 1.71 (br. s., 1 H), 1.66 (dt, $J=3.5, 13.5$ Hz, 1 H), 1.61-1.54 (m, 2 H), 1.54-1.48 (m, 4 H), 1.46 (br. s., 1 H), 1.45-1.40 (m, 3 H), 1.40-1.34 (m, 1 H), 1.28 (br. s., 2 H), 1.20-1.14 (m, 2 H), 1.13 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

實例 77

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(1H-四唑-5-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

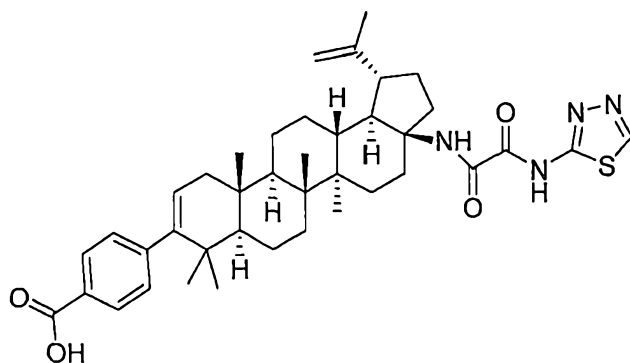


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率8%)，例外為在步驟1中使用(1H-四唑-5-基)-乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 640.5 ($M+H$)⁺, 1.58 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ =7.95 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.25 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.33 (dd, J =1.5, 6.1 Hz, 1 H), 4.82 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.12-4.00 (m, 2 H), 2.79 (dt, J =5.0, 11.2 Hz, 1 H), 2.72-2.62 (m, 1 H), 2.45-2.35 (m, 1 H), 2.19 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.07-1.92 (m, 2 H), 1.84 (d, J =11.6 Hz, 1 H), 1.77 (br. s., 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.73 (d, J =7.3 Hz, 1 H), 1.66-1.56 (m, 3 H), 1.56-1.49 (m, 4 H), 1.48-1.27 (m, 6 H), 1.23-1.15 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

實例 78

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(1,3,4-噻二唑-2-基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

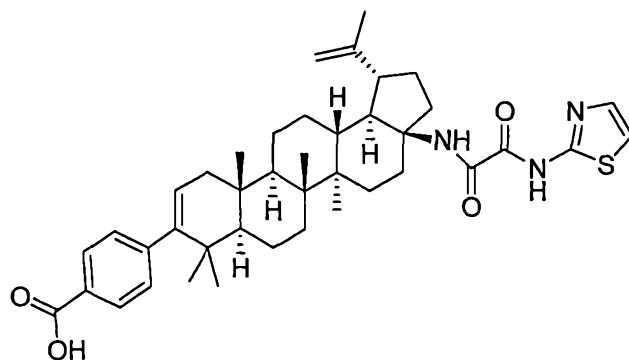


標題化合物係按照與關於製備 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基氨基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率21%)，例外為在步驟1中使用2-(1,3,4-噻二唑-2-基胺基)-2-側氧基乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 683.6 (M-H)⁻, 1.77 min (方法9)。¹H NMR (500 MHz, 2:1 MeOD:CDCl₃) δ =9.13 (s, 1 H), 7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.21 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.37-5.24 (m, 1 H), 4.81-4.78 (m, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 2.67-2.56 (m, 2 H), 2.55-2.47 (m, 1 H), 2.15 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.99-1.90 (m, 1 H), 1.82 (dd, J =10.5, 16.3 Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.71 (br. s., 1 H), 1.59-1.44 (m, 9 H), 1.44-1.39 (m, 1 H), 1.30-1.24 (m, 1 H), 1.22-1.14 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 79

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

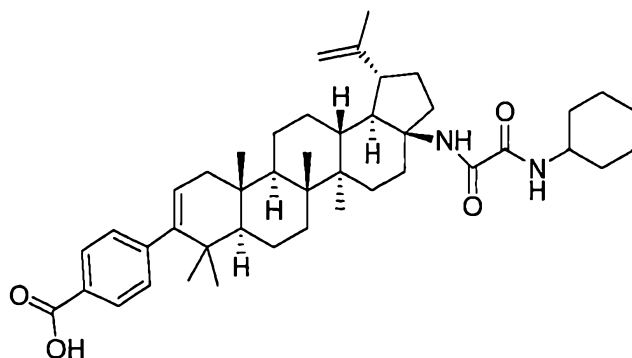


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 23%)，例外為在步驟 1 中使用 2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 684.5 ($M+H$)⁺, 2.04 min (方法 9)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 *MeOD*:*CDCl*₃) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.54 (d, J =3.7 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.22-7.19 (m, 3 H), 5.30 (dd, J =1.8, 6.1 Hz, 1 H), 4.79 (d, J =1.2 Hz, 1 H), 2.65-2.55 (m, 2 H), 2.53-2.46 (m, 1 H), 2.14 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.98-1.89 (m, 1 H), 1.88-1.76 (m, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.70 (s, 1 H), 1.61-1.36 (m, 11 H), 1.29-1.22 (m, 1 H), 1.21-1.14 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95-0.94 (m, 3 H), 0.93 (s, 3

H)。

實例 80

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(環己基胺基)-2-側氧基乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

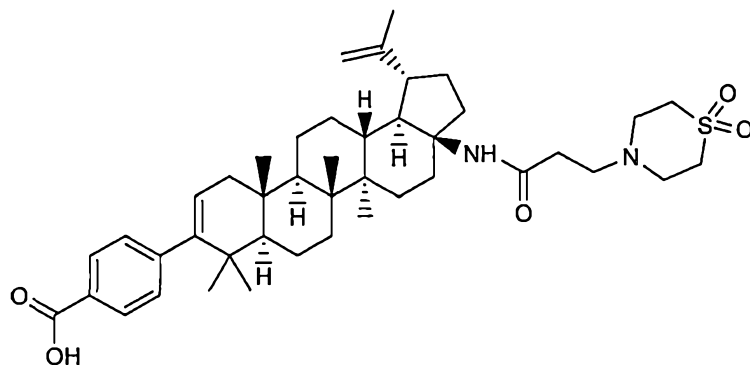


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率40%)，例外為在步驟1中使用2-(環己胺基)-2-側氧基乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 681.7 ($M-H$)⁻, 2.42 min (方法9)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ =8.03 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.52 (d, J =8.5 Hz, 1 H), 7.25 (d,

$J=8.2$ Hz, 2 H), 6.51 (br. s., 1 H), 5.33 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.83-3.72 (m, 1 H), 2.62-2.54 (m, 2 H), 2.50 (dd, $J=8.5, 11.6$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J=6.3, 17.2$ Hz, 1 H), 2.00-1.89 (m, 3 H), 1.86-1.75 (m, 4 H), 1.71-1.62 (m, 2 H), 1.61-1.36 (m, 13 H), 1.35-1.20 (m, 5 H), 1.18-1.11 (m, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 1.05-1.02 (m, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (s, 6 H)。

實例 81

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)-1-側氧基丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。

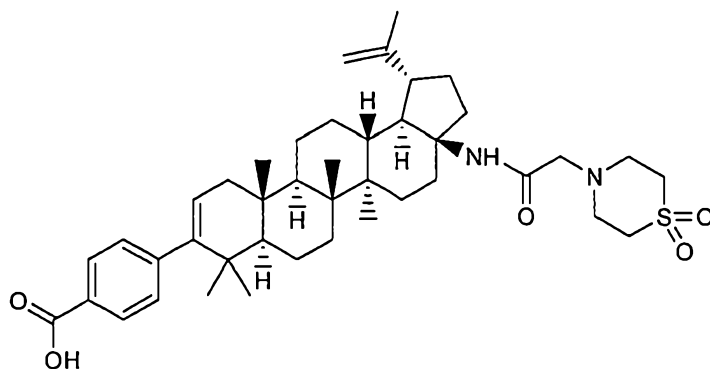


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率70%)，例外為在步驟1中使用3-(1,1-二側氧基-1λ-6,4-硫氮雜環己烷-4-基)丙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 719.5 ($M+H$)⁺, 1.88 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 2:1 *MeOD:CDCl*₃) δ =7.93 (d, J =7.9 Hz, 2 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.21 (d, J =7.9 Hz, 2 H), 5.30 (d, J =6.1 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.47 (br. s., 4 H), 3.36 (br. s., 4 H), 3.19 (br. s., 2 H), 2.72-2.59 (m, 4 H), 2.40 (dd, J =8.9, 11.9 Hz, 1 H), 2.15 (dd, J =6.3, 17.2 Hz, 1 H), 1.98-1.86 (m, 2 H), 1.80 (d, J =13.1 Hz, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 1.63-1.43 (m, 8 H), 1.42-1.23 (m, 5 H), 1.22-1.13 (m, 2 H), 1.12 (s, 3 H), 1.05 (br. s., 3 H), 1.04 (br. s., 3 H), 0.97 (br. s., 3 H), 0.95 (br. s., 3 H)。

實例 82

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙醯基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。

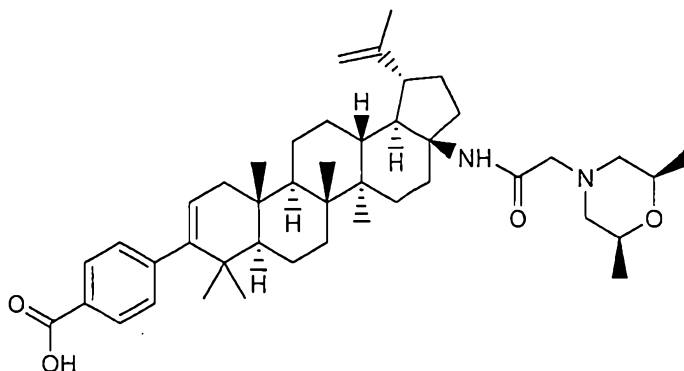


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 61%)，例外為在步驟 1 中使用 4-硫代嗎啉乙酸 1,1-二氧化物代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 704.5 ($M+H$)⁺, 1.90 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 2:1 *MeOD*:*CDCl*₃) δ =7.93 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.23 (br. s., 1 H), 7.21 (s, 2 H), 5.31 (dd, J =1.7, 6.0 Hz, 1 H), 4.78 (d, J =1.2 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.29 (d, J =5.2 Hz, 4 H), 3.24 (d, J =5.2 Hz, 4 H), 2.67-2.60 (m, 1 H), 2.53 (dt, J =5.5, 10.8 Hz, 1 H), 2.47 (dd, J =8.1, 12.7 Hz, 1 H), 2.16 (dd, J =6.3, 17.2 Hz, 1 H), 1.94-1.78 (m, 3 H), 1.76 (d, J =2.1 Hz, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.62-1.49 (m, 7 H), 1.47-1.33 (m, 4 H), 1.31-1.25 (m, 1 H), 1.21-1.13 (m, 2 H), 1.12 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)。

實例 83

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-

(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

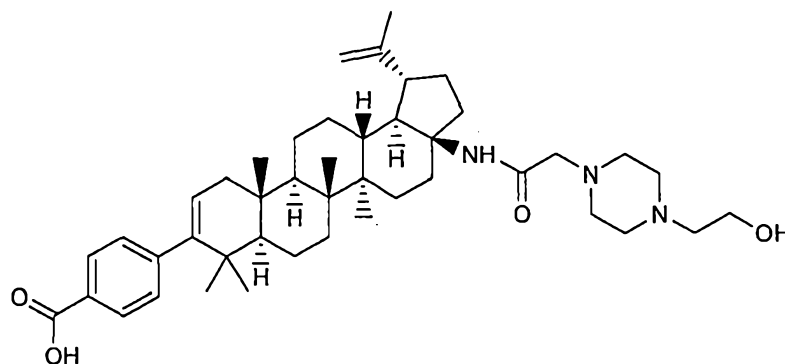


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率43%)，例外為在步驟1中使用[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 685.6 ($M+H$)⁺, 2.48 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.29 (dd, J =1.5, 6.1 Hz, 1 H), 4.75 (d, J =1.2 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J =6.3, 9.0 Hz, 2 H), 3.64 (br. s., 1 H), 3.24 (br. s., 2 H), 2.69-2.49 (m, 4 H), 2.39 (dd, J =8.1, 12.4 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.93-1.76 (m, 3 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3

H), 1.70-1.66 (m, 1 H), 1.60-1.42 (m, 8 H), 1.42-1.30 (m, 3 H), 1.25 (d, $J=3.1$ Hz, 3 H), 1.24 (d, $J=2.7$ Hz, 3 H), 1.18-1.11 (m, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 84

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

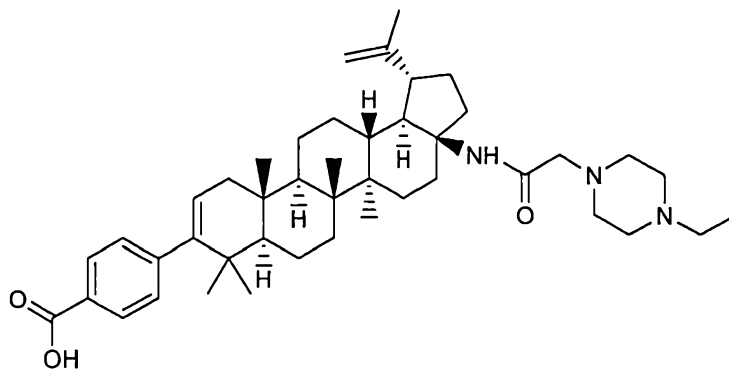


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 23%)，例外為在步驟 1 中使用 [4-(2-羥基-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酸二鹽酸鹽

代替 3-(二甲基氨基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 700.6 ($M+H$)⁺, 2.03 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 5.30 (dd, J =1.7, 6.0 Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.93-3.89 (m, 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 3.30-3.25 (m, 2 H), 3.22 (d, J =4.6 Hz, 2 H), 2.97 (br. s., 3 H), 2.68-2.60 (m, 1 H), 2.55-2.47 (m, 1 H), 2.44 (dd, J =8.2, 12.5 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.91-1.77 (m, 2 H), 1.75 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.72-1.68 (m, 1 H), 1.62-1.31 (m, 11 H), 1.30-1.24 (m, 1 H), 1.15 (d, J =13.1 Hz, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 85

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

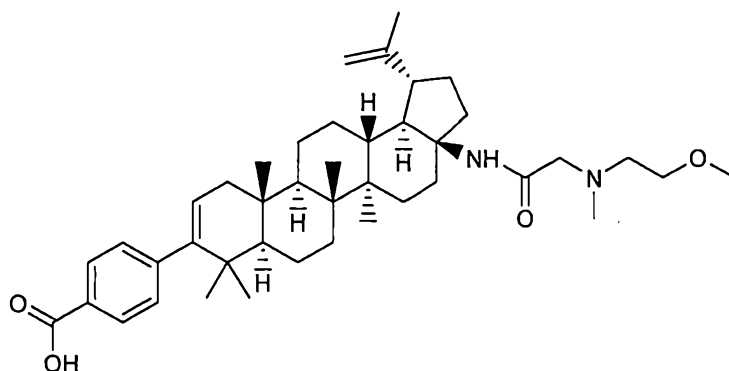


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二

基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率34%)，例外為在步驟1中使用2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 684.6 ($M+H$)⁺, 2.35 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 5.29 (d, J =6.1 Hz, 1 H), 4.75 (d, J =1.2 Hz, 1 H), 3.27-3.14 (m, 5 H), 2.96 (br. s., 3 H), 2.64 (d, J =13.4 Hz, 1 H), 2.55-2.38 (m, 2 H), 2.13 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.92-1.76 (m, 2 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.70-1.67 (m, 1 H), 1.61-1.41 (m, 9 H), 1.37 (t, J =7.3 Hz, 4 H), 1.35-1.31 (m, 1 H), 1.29-1.23 (m, 1 H), 1.18-1.12 (m, 2 H), 1.06 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 2 H), 0.94 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 86

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

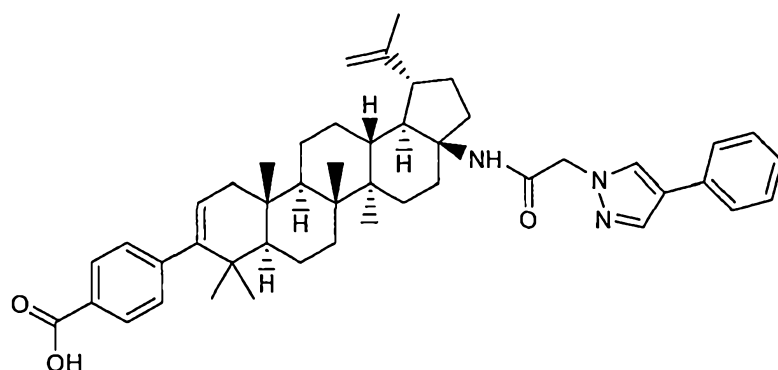


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率38%)，例外為在步驟1中使用 *N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基甘胺酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 659.6 ($M+H$)⁺, 2.41 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 *CDCl*₃:*MeOD*) δ =7.92 (d, J =7.9 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.29 (d, J =5.8 Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.96 (br. s., 2 H), 3.73 (t, J =4.7 Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.40 (br. s., 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.73-2.61 (m, 2 H), 2.36 (dd, J =8.4, 12.1 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J =6.1, 17.1 Hz, 1 H), 1.88 (t, J =11.6 Hz, 2 H), 1.77 (d, J =11.6 Hz, 1 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.70-1.65 (m, 1 H), 1.58-1.30 (m, 11 H), 1.25 (d, J =6.1

Hz, 1 H), 1.18-1.10 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 0.93 (br. s., 3 H)。

實例 87

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(4-苯基-1H-吡唑-1-基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

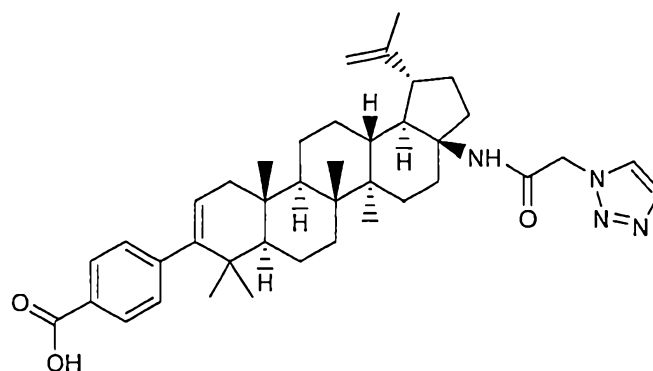


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 22%)，例外為在步驟 1 中使用 2-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)乙酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 714.6 ($M+H$)⁺, 2.59 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.91 (d,

$J=8.2$ Hz, 4 H), 7.67 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.37-7.31 (m, 1 H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 5.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.86-4.75 (m, 2 H), 4.59 (s, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 2.50 (dd, $J=2.4, 9.2$ Hz, 1 H), 2.47-2.38 (m, 2 H), 1.97 (dd, $J=6.4, 17.1$ Hz, 1 H), 1.93-1.83 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.60-1.52 (m, 2 H), 1.50-1.37 (m, 4 H), 1.37-1.27 (m, 7 H), 1.26-1.19 (m, 1 H), 1.16-1.11 (m, 1 H), 1.00 (dd, $J=2.4, 9.2$ Hz, 1 H), 0.90 (s, 3 H), 0.89 (s, 6 H), 0.79 (s, 3 H), 0.61 (s, 3 H), 0.49 (dd, $J=4.3, 13.1$ Hz, 1 H)。

實例 88

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

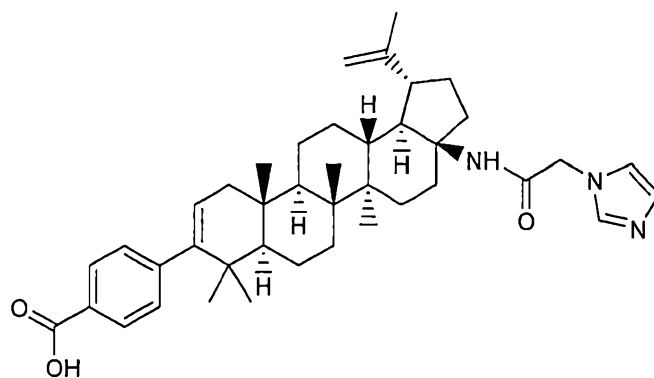


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十

八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率36%)，例外為在步驟1中使用1H-1,2,3-三唑-1-乙酸鹽酸鹽代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 639.5 ($M+H$)⁺, 2.04 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.94 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 5.29 (dd, $J=1.7, 6.3$ Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 2.63-2.57 (m, 1 H), 2.57-2.50 (m, 1 H), 2.37 (dd, $J=8.1, 12.7$ Hz, 1 H), 2.12 (dd, $J=6.4, 17.1$ Hz, 1 H), 1.94-1.83 (m, 1 H), 1.78-1.72 (m, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.69-1.64 (m, 1 H), 1.58-1.39 (m, 8 H), 1.38-1.29 (m, 3 H), 1.24 (dd, $J=3.7, 10.4$ Hz, 1 H), 1.15-1.06 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)。

實例 89

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(1H-咪唑-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

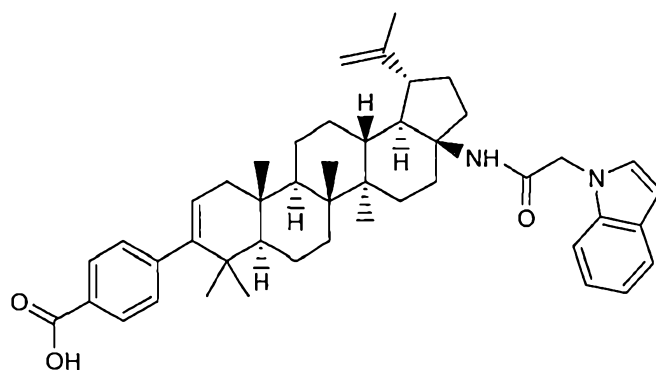


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率60%)，例外為在步驟1中使用咪唑-1-基乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 638.5 ($M+H$)⁺, 2.05 min (方法6)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 *CDCl*₃:*MeOD*) δ =8.88 (s, 1 H), 7.92 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 7.47 (ddd, J =1.6, 1.8, 9.7 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.20 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 5.33-5.25 (m, 1 H), 5.02 (d, J =5.0 Hz, 2 H), 4.78 (d, J =1.3 Hz, 1 H), 4.65 (d, J =1.8 Hz, 2 H), 2.72 (dt, J =5.3, 11.0 Hz, 1 H), 2.66-2.57 (m, 1 H), 2.33 (dd, J =8.2, 12.7 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.3, 17.1 Hz, 1 H), 2.00-1.88 (m, 2 H), 1.80 (d, J =14.6 Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71-1.67 (m, 1 H), 1.60-1.32 (m, 11

H), 1.30-1.22 (m, 1 H), 1.19-1.13 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.02 (s, 2 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例 90

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(1H-吡啶-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

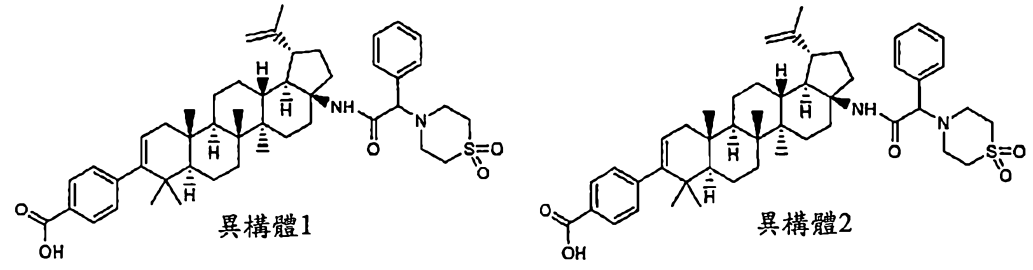


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率31%)，例外為在步驟1中使用 2-(1H-吡啶-1-基)乙酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 687.6 ($M+H$)⁺, 2.60 min (方法

6) 。 ^1H NMR (400 MHz, 1:1 $\text{CDCl}_3:\text{MeOD}$) $\delta=7.92$ (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.40-7.35 (m, 1 H), 7.32-7.25 (m, 1 H), 7.24-7.16 (m, 4 H), 6.71 (dd, $J=0.8, 3.3$ Hz, 1 H), 5.27 (dd, $J=1.6, 6.1$ Hz, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.44 (s, 1 H), 4.33 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 2.48 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H), 2.39-2.31 (m, 1 H), 2.08 (dd, $J=6.4, 17.2$ Hz, 1 H), 1.64 (d, $J=16.6$ Hz, 1 H), 1.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.39 (br. s., 3 H), 1.37-1.23 (m, 6 H), 1.23-1.13 (m, 4 H), 1.04 (br. s., 1 H), 1.00 (s, 4 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H) 。

實例 91(異構體 1)及實例 92(異構體 2)

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)苯基乙醯基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。



標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十

八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率分別為21%及11%)，例外為在步驟1中使用2-(1,1-二側氧基-1-λ-6-4-硫氮雜環己烷-4-基)-2-苯基乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。藉由逆相製備型HPLC分離該反應中所形成之兩種異構體。

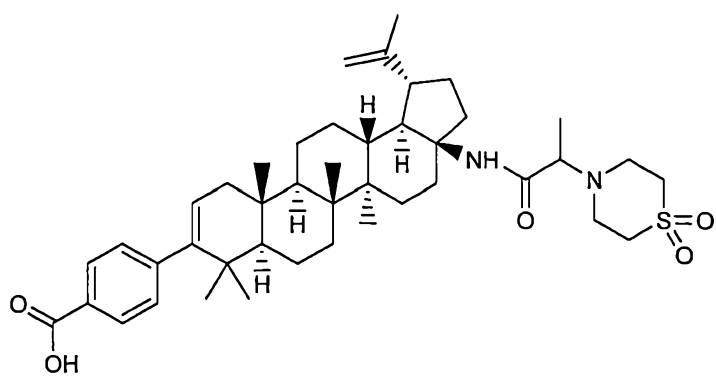
異構體1：LCMS: m/e 781.6 ($M+H$)⁺, 2.21 min (方法6)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.43-7.36 (m, 3 H), 7.20 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 5.29 (dd, J =1.6, 6.1 Hz, 1 H), 4.76 (d, J =1.3 Hz, 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.19-3.13 (m, 4 H), 3.12-3.01 (m, 4 H), 2.57-2.48 (m, 2 H), 2.40 (dd, J =8.0, 11.8 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J =6.3, 17.1 Hz, 1 H), 1.76 (d, J =14.6 Hz, 1 H), 1.71 (br. s., 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.66 (d, J =11.0 Hz, 3 H), 1.50 (d, J =16.3 Hz, 3 H), 1.46-1.38 (m, 3 H), 1.38-1.09 (m, 9 H), 1.00 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H)。

異構體2：LCMS: m/e 781.6 ($M+H$)⁺, 2.22 min (方法6)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 7.21 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 5.30 (dd, J =1.6, 6.1 Hz, 1 H), 4.75

(s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 3.25-2.99 (m, 8 H), 2.65-2.57 (m, 1 H), 2.42 (dt, $J=5.6, 10.9$ Hz, 1 H), 2.32 (dd, $J=8.3, 12.5$ Hz, 1 H), 2.15 (dd, $J=6.4, 16.9$ Hz, 1 H), 1.85-1.72 (m, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.61-1.23 (m, 14 H), 1.10 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 93

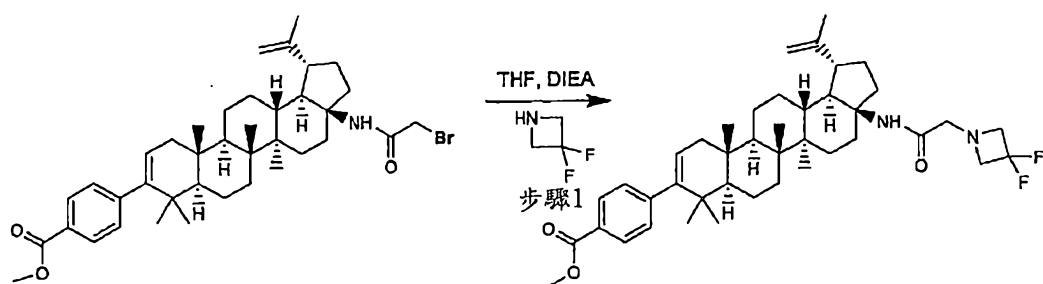
製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)-1-側氧基丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。

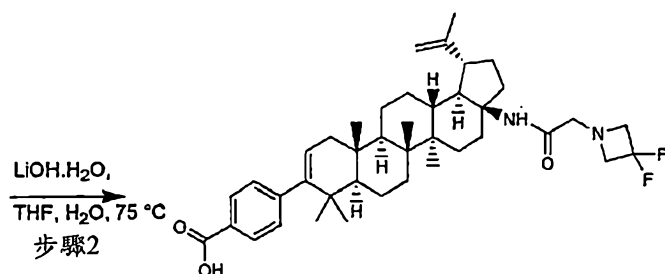


胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率44%)，例外為在步驟1中使用2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)-丙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 719.5 ($M+H$)⁺, 2.03 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.20 (d, J =7.9 Hz, 2 H), 5.29 (d, J =5.2 Hz, 1 H), 4.75 (d, J =10.4 Hz, 1 H), 4.66 (br. s., 1 H), 3.48-3.39 (m, 1 H), 3.28-3.11 (m, 8 H), 2.69-2.55 (m, 1 H), 2.50-2.34 (m, 2 H), 2.13 (dd, J =6.1, 17.1 Hz, 1 H), 1.80 (d, J =11.6 Hz, 2 H), 1.72 (s, 6 H), 1.59-1.44 (m, 8 H), 1.43-1.36 (m, 2 H), 1.33 (dd, J =6.9, 14.8 Hz, 4 H), 1.25 (d, J =6.7 Hz, 1 H), 1.15 (d, J =11.0 Hz, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 6 H)。

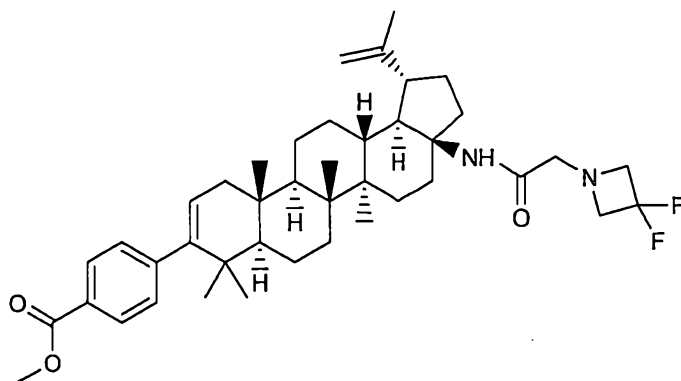
實例 94

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。





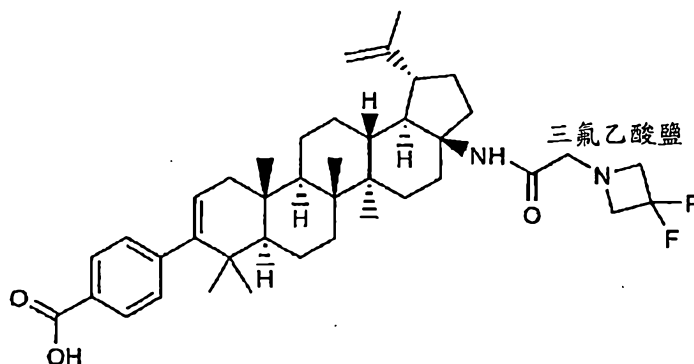
步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-溴乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(129 mg, 0.194 mmol)於 THF(3 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.338 mL, 1.941 mmol)及 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(126 mg, 0.970 mmol)。在 160°C 下攪拌反應混合物 5 小時。濃縮混合物，且將粗殘餘物溶解於 THF(1.5 mL)中，過濾並藉由逆相製備型 HPLC 使用製備型 HPLC 方法 3 加以純化，獲得棕色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-

1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(28.8 mg, 0.043 mmol, 21.9%產率)。LC/MS: m/e 677.5 ($M+H$)⁺, 2.93 min (方法6)。

步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽

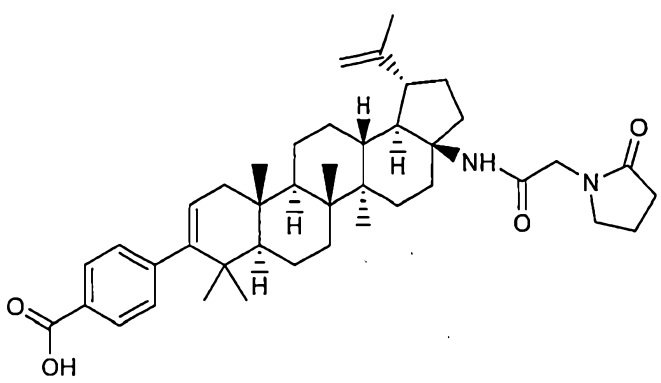


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(28.8 mg, 0.043 mmol)於 THF(體積: 3 mL)中之溶液中添加 0.753 M LiOH·H₂O水溶液(0.340 mL, 0.170 mmol)。將反應物加熱至 75℃ 後維持 6 小時, 接著濃縮成棕色黏稠油狀物。將粗殘餘物溶解於 THF(1.3 mL)及 0.2 mL 1 N HCl 中, 過濾並藉由逆相製備型 HPLC 使用製備型 HPLC 方法 3 加以純化, 獲得淡黃色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五

甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽 (17.6 mg, 0.022 mmol, 52.7%產率)。LCMS: m/e 663.7 (M+H)⁺, 2.22 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-d₄) δ 7.90 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.88 (t, J=12.5 Hz, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.55-3.39 (m, 3H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.39 (dd, J=12.2, 8.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 1.93-1.73 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.67 (d, J=4.6 Hz, 1H), 1.58-1.39 (m, 8H), 1.39-1.29 (m, 3H), 1.23 (d, J=10.1 Hz, 1H), 1.11 (d, J=13.7 Hz, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.91 (br. s., 3H)。

實例 95

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

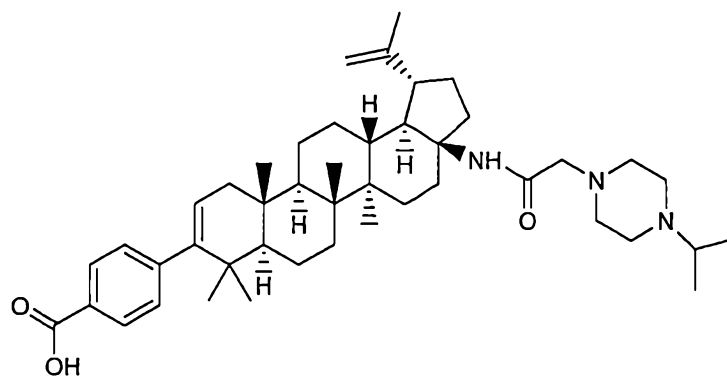


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲

基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率14%)，例外為在步驟1中使用2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 655.5 ($M+H$)⁺, 1.99 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =7.9 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =7.9 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 5.29 (d, J =4.7 Hz, 1 H), 4.75 (d, J =1.3 Hz, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 3.97-3.85 (m, 2 H), 3.58-3.51 (m, 2 H), 2.65-2.54 (m, 2 H), 2.47 (t, J =8.0 Hz, 2 H), 2.38 (dd, J =8.4, 12.5 Hz, 1 H), 2.17-2.07 (m, 3 H), 1.95-1.85 (m, 1 H), 1.83-1.74 (m, 2 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.68-1.62 (m, 1 H), 1.60-1.43 (m, 8 H), 1.42-1.22 (m, 6 H), 1.13 (br. s., 1 H), 1.09 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 0.94 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)。

實例 96

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-異丙基哌嗪-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸。

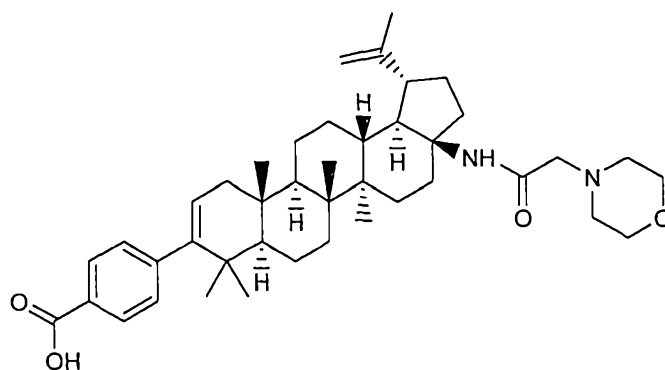


標 題 化 合 物 係 按 照 與 關 於 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率22%)，例外為在步驟1中使用(4-異丙基-哌嗪-1-基)-乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 698.6 ($M+H$)⁺, 2.64 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.37 (br. s., 1 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 6.34-6.03 (m, 1 H), 5.29 (d, J =4.6 Hz, 1 H), 4.76 (br. s., 1 H), 4.70 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.84-3.55 (m, 8 H), 3.17 (q, J =7.2 Hz, 2 H), 2.64 (d, J =13.1 Hz, 2 H), 2.39 (dd, J =8.1, 11.4 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J =6.3, 17.2 Hz, 1 H), 1.96-1.84 (m, 2 H), 1.79 (d, J =12.5 Hz, 1 H), 1.76-1.65 (m, 5 H), 1.59-1.40 (m, 14 H), 1.35 (t, J =7.2 Hz, 4 H), 1.29-1.21 (m,

1 H), 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 1.10 (br. s., 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (br. s., 2 H), 0.94 (br. s., 3 H), 0.93 (br. s., 3 H)。

實例 97

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

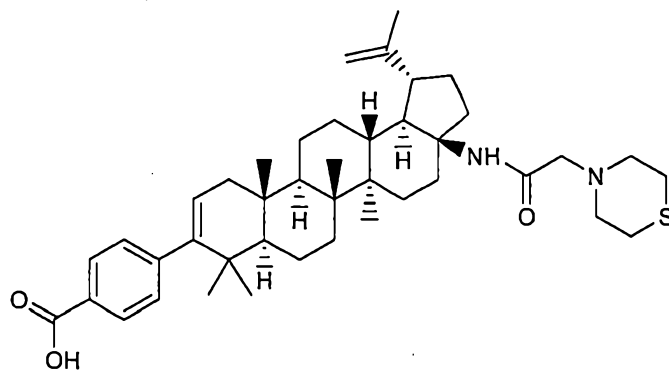


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 40%)，例外為在步驟 1 中使用嗎啉-4-基-乙酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽。LCMS: m/e 657.6 ($M+H$)⁺, 2.20 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) $\delta=7.91$ (d, $J=7.9$ Hz, 2

H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 5.28 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 4.77 (br. s., 1 H), 4.12-3.79 (m, 6 H), 3.57-3.40 (m, 2 H), 3.22-3.11 (m, 1 H), 2.74 (br. s., 1 H), 2.65 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 2.42-2.29 (m, 1 H), 2.12 (dd, $J=6.1, 17.1$ Hz, 1 H), 2.03-1.85 (m, 2 H), 1.79 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 1.72 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.69 (br. s., 1 H), 1.60-1.30 (m, 12 H), 1.24 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 1.14 (br. s., 1 H), 1.10 (br. s., 4 H), 1.02 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 0.93 (br. s., 3 H), 0.92 (br. s., 3 H)。

實例 98

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-硫代嗎啉基乙醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

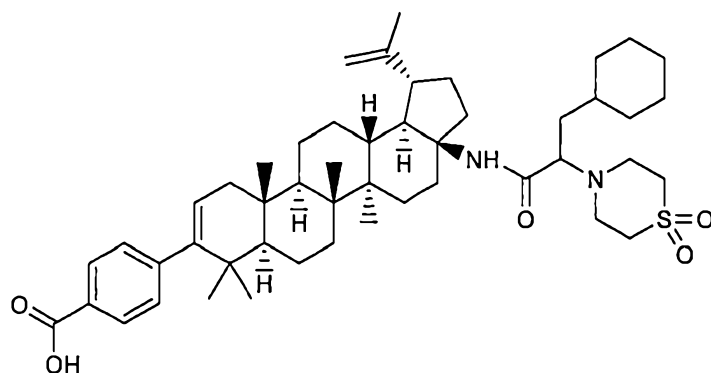


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，

由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-
 胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
 1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率44%)，例外為
 在步驟1中使用2-硫代嗎啉基乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸
 鹽酸鹽。LCMS: m/e 671.8 (M-H)⁻, 2.37 min (方法6)。¹H
 NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2
 H), 7.47 (s, 1 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.29 (d, J =4.3
 Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.79-3.63 (m, 2 H), 3.58 (td, J =6.5,
 12.9 Hz, 1 H), 3.47-3.35 (m, 3 H), 2.95 (br. s., 4 H), 2.68-
 2.57 (m, 2 H), 2.37 (dd, J =8.4, 12.4 Hz, 1 H), 2.13 (dd,
 J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.92-1.82 (m, 2 H), 1.81-1.76 (m, 1
 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.69-1.64 (m, 1 H),
 1.60-1.31 (m, 12 H), 1.30-1.22 (m, 1 H), 1.19-1.11 (m, 2
 H), 1.09 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3
 H), 0.93 (br. s., 3 H)。

實例 99

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-
 [[3-環己基-2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)-1-側氧基丙
 基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并
 [a]蒽-9-基]苯甲酸。

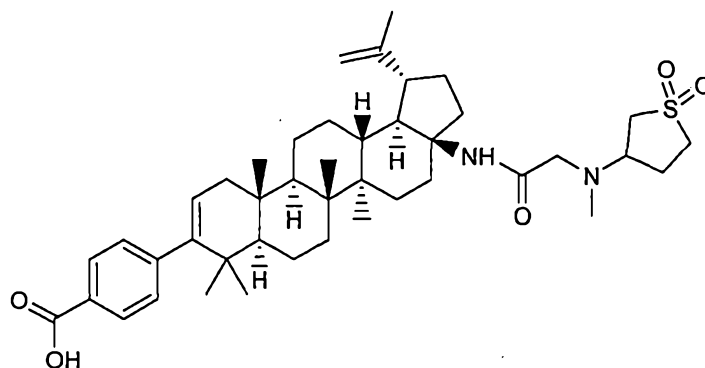


標 題 化 合 物 係 按 照 與 關 於 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率23%)，例外為在步驟1中使用3-環己基-2-(1,1-二側氧基-1λ-6,4-硫氮雜環己烷-4-基)丙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 801.6 ($M+H$)⁺, 2.43 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 *CDCl*₃:*MeOD*) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 5.29 (d, J =4.6 Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 3.58 (td, J =6.6, 13.4 Hz, 1 H), 3.44 (dd, J =5.0, 9.6 Hz, 1 H), 3.30-3.25 (m, 3 H), 3.24-3.15 (m, 2 H), 3.14-3.06 (m, 2 H), 2.68 (d, J =13.4 Hz, 1 H), 2.56 (dt, J =5.6, 11.1 Hz, 1 H), 2.41 (dd, J =8.4, 12.7 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.3, 17.2 Hz, 1 H), 1.92-1.75 (m, 5 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3

H), 1.70-1.64 (m, 4 H), 1.61-1.40 (m, 10 H), 1.40-1.29 (m, 3 H), 1.28-1.11 (m, 7 H), 1.09 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.97 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H), 0.94 (br. s., 3 H), 0.93 (br. s., 3 H)。

實例 100

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-3a-[[[甲基(四氫-1,1-二氧離子基-3-噻吩基)胺基]乙醯基]胺基]-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。

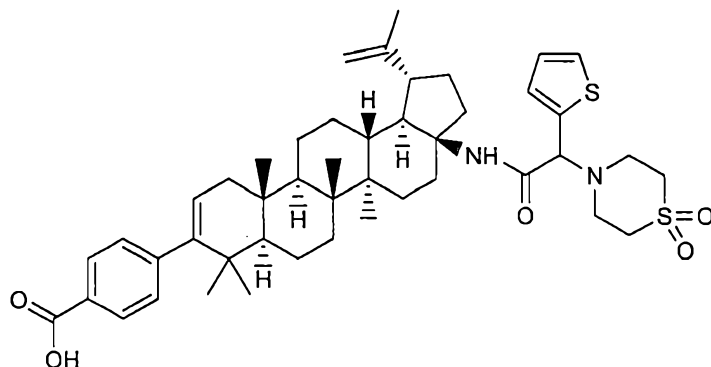


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 17%)，例外為

在步驟1中使用 *N*-(1,1-二氧離子基四氫-3-噻吩基)-*N*-甲基甘胺酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 719.5 ($M+H$)⁺, 2.00 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.30 (d, J =7.6 Hz, 1 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.29 (d, J =4.9 Hz, 1 H), 3.80 (br. s., 1 H), 3.40 (dd, J =7.6, 13.4 Hz, 1 H), 3.30-3.05 (m, 4 H), 2.60 (br. s., 1 H), 2.57 (d, J =1.5 Hz, 3 H), 2.55-2.41 (m, 3 H), 2.23 (quin, J =10.6 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.1, 17.1 Hz, 1 H), 1.91-1.76 (m, 2 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.70 (br. s., 1 H), 1.60-1.29 (m, 12 H), 1.25 (d, J =7.0 Hz, 1 H), 1.21-1.11 (m, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.93 (br. s., 3 H)。

實例101

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啶基)-1-側氧基-3-(2-噻吩基)丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基苯甲酸。



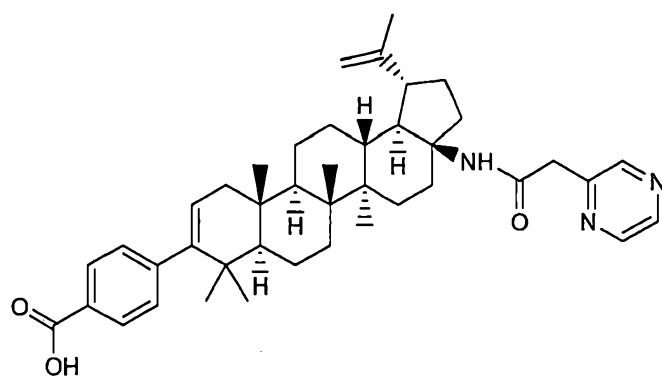
標題化合物係按照與關於製備 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基氨基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率39%)，例外為在步驟1中使用3-(1,1-二側氧基-1λ-6,4-硫氮雜環己烷-4-基)-3-(2-噻吩基)丙酸代替3-(二甲基氨基)丙酸鹽酸鹽。

LCMS: m/e 801.6 ($M+H$)⁺, 2.16 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.36-7.28 (m, 1 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.05-6.91 (m, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 5.29 (d, J =4.9 Hz, 1 H), 4.74 (d, J =7.6 Hz, 1 H), 4.60-4.52 (m, 2 H), 3.18-3.05 (m, 6 H), 3.04-2.93 (m, 2 H), 2.91-2.72 (m, 2 H), 2.68-2.49 (m, 2 H), 2.48-2.40 (m, 1 H), 2.27 (dd, J =8.5, 11.9 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J =4.9, 17.1 Hz, 1 H), 1.93-1.72 (m, 3 H), 1.69 (d, J =7.9 Hz, 3 H), 1.64 (d, J =11.6 Hz, 1 H), 1.61-1.38 (m, 8 H), 1.37-1.19 (m, 5 H), 1.13 (br. s., 1 H), 1.11 (br. s., 15 H), 1.10 (br. s., 2 H), 1.02 (br. s., 1 H), 1.01 (br. s., 2 H), 1.01 (br. s., 1 H), 1.00 (br. s., 2 H), 0.95 (br. s., 1 H), 0.95 (br. s., 2 H), 0.93 (s, 3 H)。

實例 102

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡嗪-2-基)乙醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

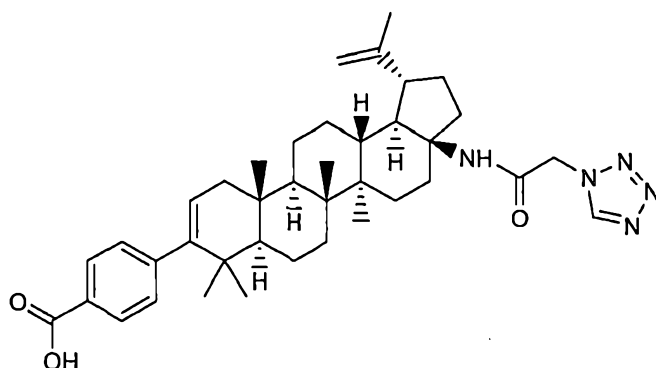


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率14%)，例外為在步驟1中使用2-吡嗪乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 650.6 ($M+H$)⁺, 2.12 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =8.68-8.50 (m, 3 H), 7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 3 H), 5.29 (dd, J =1.7, 6.0 Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 3.79 (q, J =14.3 Hz, 2 H), 2.66-2.53 (m, 2 H), 2.42-2.31 (m, 1 H), 2.12 (dd, J =6.4, 17.1 Hz,

1 H), 1.91-1.74 (m, 3 H), 1.72 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 2 H), 1.67 (d, $J=11.9$ Hz, 2 H), 1.57-1.18 (m, 13 H), 1.17-1.02 (m, 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (br. s., 3 H), 0.92 (br. s., 3 H)。

實例 103

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(1H-四唑-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

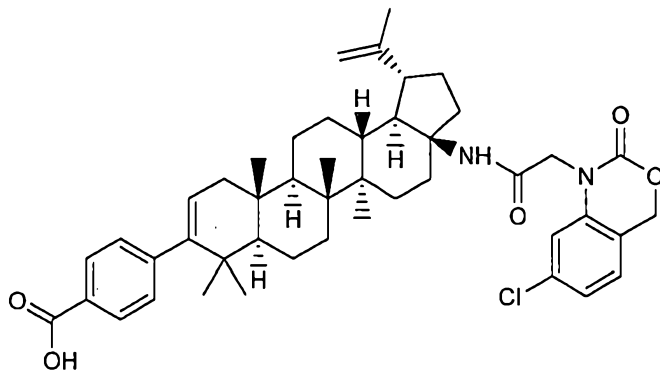


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率33%)，例外為在步驟1中使用1-H-四唑-1-乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽

酸鹽。LCMS: m/e 638.7 ($M-H$)⁻, 1.98 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =9.10 (s, 1 H), 7.93 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.21 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.30 (dd, J =1.5, 6.1 Hz, 1 H), 5.27 (d, J =1.5 Hz, 2 H), 4.78 (d, J =1.2 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 2.71 (dt, J =5.2, 11.1 Hz, 1 H), 2.64-2.56 (m, 1 H), 2.34 (dd, J =8.1, 12.7 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.00-1.86 (m, 2 H), 1.80 (d, J =11.0 Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 1.62-1.30 (m, 11 H), 1.29-1.22 (m, 1 H), 1.20-1.14 (m, 1 H), 1.12 (s, 3 H), 1.10 (d, J =4.3 Hz, 1 H), 1.03 (s, 6 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 104

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(7-氯-2-側氧基-2,4-二氫-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



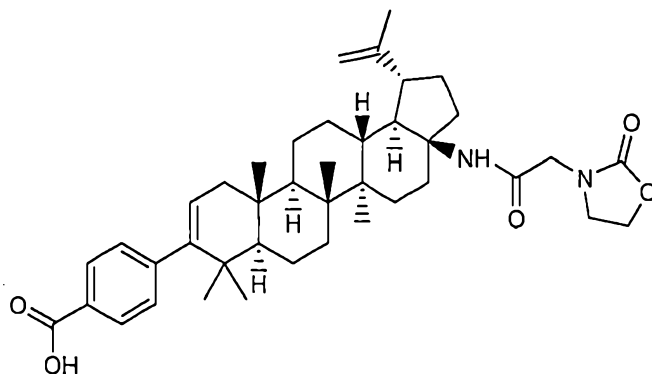
標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲

基胺基)-丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率36%)，例外為在步驟1中使用2-(6-氯-3-側氧基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 653.5 (M+H)⁺, 2.29 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.21 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.05-7.01 (m, 1 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 5.29 (dd, J =1.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.73 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 4.70 (d, J =1.2 Hz, 2 H), 4.66 (br. s., 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.57-4.50 (m, 1 H), 2.65-2.57 (m, 1 H), 2.51-2.34 (m, 2 H), 2.13 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.96-1.85 (m, 1 H), 1.83-1.72 (m, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.69-1.64 (m, 1 H), 1.63-1.55 (m, 2 H), 1.54-1.45 (m, 4 H), 1.45-1.30 (m, 5 H), 1.30-1.23 (m, 1 H), 1.18-1.12 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 1.02 (s, 6 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 105

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基噁唑啉-3-基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

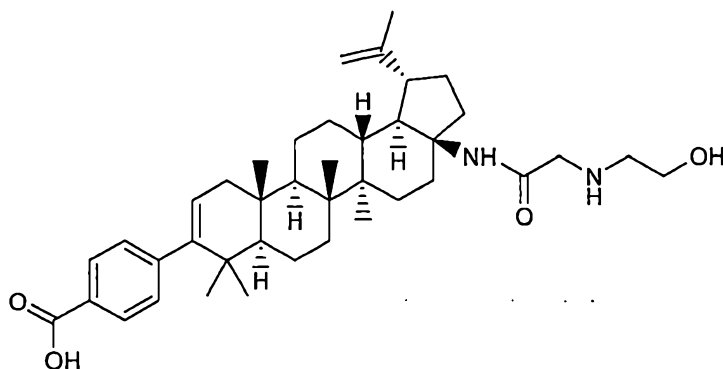


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 29%)，例外為在步驟 1 中使用 2-(2-側氧基噁唑啉-3-基)乙酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 657.5 ($M+H$)⁺, 1.97 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 *CDCl*₃:*MeOD*) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 5.29 (dd, J =1.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.76 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.43 (dt, J =1.7, 8.2 Hz, 2 H), 3.98-3.84 (m, 2 H), 3.74 (t, J =8.1 Hz, 2 H), 2.69-2.56 (m, 2 H), 2.40 (dd, J =8.1, 12.4 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.98-1.81 (m, 2 H), 1.81-1.75 (m, 1 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 3 H),

1.70-1.65 (m, 1 H), 1.61-1.43 (m, 7 H), 1.42-1.29 (m, 4 H), 1.29-1.21 (m, 2 H), 1.16-1.12 (m, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 106

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羥基乙基氨基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

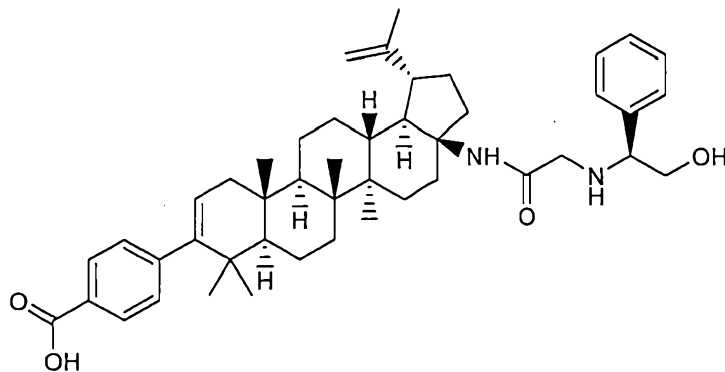


標題化合物係在上文所述之 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基噁唑啉-3-基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸製備期間以副產物形式製備，產率為14%。LCMS: m/e 631.5 ($M+H$)⁺, 1.94 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3$: $MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.29 (d, J =4.6 Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.87-3.75 (m, 4 H), 3.17-3.12 (m, 2 H), 2.73-2.62 (m, 2 H), 2.37 (dd, J =8.4, 12.1 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.3, 17.2 Hz, 1 H), 2.16-2.09 (m, 1 H),

在步驟1中使用(S)-(+)-2-側氧基-4-苯基-3-噁唑啉乙酸代替3-(二甲基氨基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 733.5 ($M+H$)⁺, 2.25 min (方法6)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 7.47-7.39 (m, 3 H), 7.37-7.32 (m, 2 H), 7.20 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 5.28 (d, J =4.5 Hz, 1 H), 5.04 (t, J =8.3 Hz, 1 H), 4.75 (t, J =8.9 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.25-4.19 (m, 1 H), 4.04 (d, J =16.3 Hz, 1 H), 3.40 (d, J =16.3 Hz, 1 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.47 (dt, J =4.8, 11.0 Hz, 1 H), 2.37 (dd, J =8.2, 11.7 Hz, 1 H), 2.11 (dd, J =6.3, 17.1 Hz, 1 H), 1.84-1.70 (m, 4 H), 1.69 (s, 3 H), 1.66-1.59 (m, 1 H), 1.58-1.40 (m, 7 H), 1.39-1.22 (m, 6 H), 1.09 (br. s., 1 H), 1.07 (s, 3 H), 1.00 (s, 6 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例 108

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((S)-2-羥基-1-苯基乙基氨基)乙醯氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

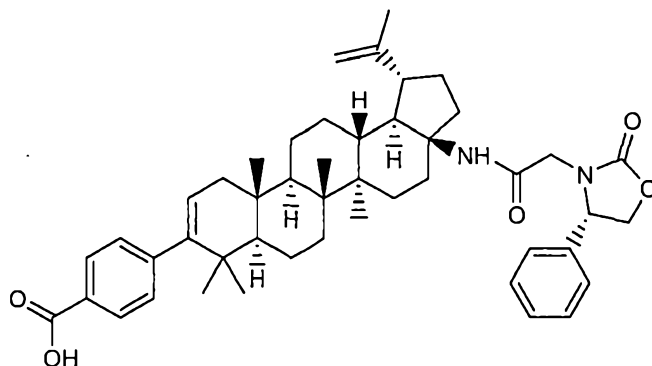


標題化合物係在上文所述之 4-

1.95-1.85 (m, 2 H), 1.79 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71-1.66 (m, 1 H), 1.58-1.47 (m, 6 H), 1.47-1.32 (m, 5 H), 1.30-1.23 (m, 1 H), 1.16-1.11 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例 107

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-((S)-2-側氧基-4-苯基噁唑啉-3-基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

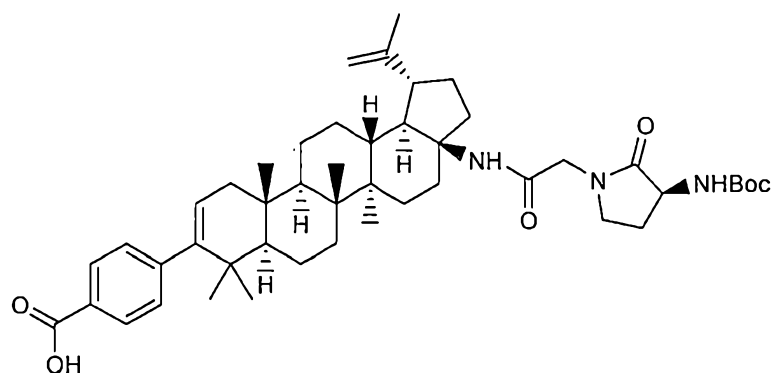


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 30%)，例外為

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-((S)-2-側氧基-4-苯基噁唑啉-3-基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸製備期間以副產物形式製備，產率為8%。LCMS: m/e 707.5 ($M+H$)⁺, 2.18 min (方法6)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 *CDCl*₃:*MeOD*) δ =7.92 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 7.49-7.45 (m, 3 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.19 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 5.28 (d, J =4.8 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.62 (br. s., 2 H), 4.35 (dd, J =4.9, 7.7 Hz, 1 H), 4.04-3.90 (m, 2 H), 3.72-3.55 (m, 2 H), 2.60-2.50 (m, 2 H), 2.36 (dd, J =8.5, 12.0 Hz, 1 H), 2.10 (dd, J =6.4, 17.2 Hz, 1 H), 1.91-1.75 (m, 2 H), 1.73 (d, J =7.3 Hz, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.65-1.60 (m, 1 H), 1.50-1.37 (m, 6 H), 1.37-1.19 (m, 7 H), 1.07 (d, J =18.6 Hz, 3 H), 0.99 (s, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例 109

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((S)-3-(第三丁氧基羰基胺基)-2-側氧基吡咯啉-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

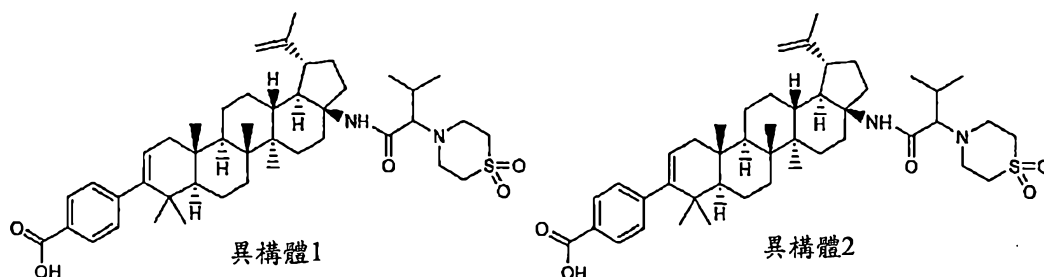


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基氨基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 34%)，例外為在步驟 1 中使用 (S)-2-(3-(第三丁氧基羰基胺基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 770.6 (M+H)⁺, 2.07 min (方法 6)。¹H NMR (400 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ =7.92 (d, J =8.0 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.0 Hz, 2 H), 6.83-6.60 (m, 1 H), 5.29 (d, J =4.8 Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.63 (br. s., 1 H), 4.32-4.16 (m, 1 H), 4.07-3.84 (m, 2 H), 3.44 (d, J =7.0 Hz, 2 H), 2.70-2.56 (m, 2 H), 2.55-2.44 (m, 1 H), 2.43-2.31 (m, 1 H), 2.13 (dd, J =6.3, 17.1 Hz, 1 H), 2.08-1.95 (m, 1 H), 1.94-1.82 (m, 2 H), 1.81-1.73 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.68-1.62 (m, 1 H), 1.61-1.48 (m, 6 H),

1.46 (s, 9 H), 1.43-1.22 (m, 6 H), 1.13 (br. s., 1 H), 1.10 (d, $J=3.8$ Hz, 3 H), 1.02 (s, 6 H), 0.95 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例110(異構體1)及實例111(異構體2)

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)-3-甲基-1-側氧基丁基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。



標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率各自為9%)，例外為在步驟1中使用 2-(1,1-二側氧基-1-λ-6,4-硫氮雜環己烷-4-基)3-甲基丁酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。藉由

逆相製備型HPLC分離該反應中所形成之兩種異構體。

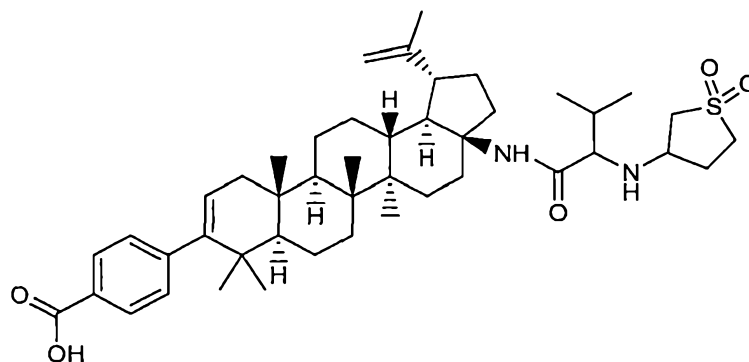
異構體1：LCMS: m/e 747.5 ($M+H$)⁺, 2.23 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 5.29 (dd, J =1.5, 6.1 Hz, 1 H), 4.75 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 4.64 (br. s., 1 H), 3.31-3.23 (m, 2 H), 3.16-3.07 (m, 4 H), 3.06-2.97 (m, 2 H), 2.84 (d, J =10.4 Hz, 1 H), 2.77-2.71 (m, 1 H), 2.63 (dt, J =5.5, 11.1 Hz, 1 H), 2.42 (dd, J =8.2, 12.5 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.03 (qd, J =6.5, 16.9 Hz, 1 H), 1.91-1.81 (m, 2 H), 1.78 (d, J =12.2 Hz, 1 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.68 (d, J =11.3 Hz, 1 H), 1.62 (dd, J =3.4, 13.4 Hz, 1 H), 1.57 (d, J =4.9 Hz, 1 H), 1.51 (br. s., 3 H), 1.47 (d, J =12.5 Hz, 1 H), 1.44-1.28 (m, 5 H), 1.28-1.23 (m, 2 H), 1.18 (d, J =13.7 Hz, 1 H), 1.11 (dd, J =4.0, 12.8 Hz, 1 H), 1.08 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.01 (s, 4 H), 0.99 (s, 2 H), 0.94 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 0.90 (d, J =6.4 Hz, 3 H)。

異構體2：LCMS: m/e 747.5 ($M+H$)⁺, 2.29 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 5.29 (dd, J =1.5, 6.1 Hz, 1 H), 4.76 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.77-3.72 (m, 1 H), 3.23-3.14 (m, 2 H), 3.13-3.06 (m, 4 H), 3.05-2.99 (m, 2 H), 2.80 (d, J =10.4 Hz, 1 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.61 (dt, J =5.3, 11.1 Hz, 1 H), 2.49 (dd, J =8.4, 12.7 Hz, 1 H), 2.12 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.08-2.01 (m, 1 H),

1.99-1.91 (m, 1 H), 1.88 (ddd, $J=3.1, 3.3, 6.8$ Hz, 1 H), 1.86-1.82 (m, 1 H), 1.78 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H), 1.72 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.69 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 1.67-1.63 (m, 1 H), 1.61-1.53 (m, 2 H), 1.51 (br. s., 1 H), 1.48 (br. s., 2 H), 1.47-1.41 (m, 2 H), 1.12 (dd, $J=3.4, 13.4$ Hz, 2 H), 1.07 (s, 3 H), 1.01 (br. s., 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)。

實例 112

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-3a-[[3-甲基-1-側氧基-2-[(四氫-1,1-二氧離子基-3-噻吩基)胺基]丁基]胺基]-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。

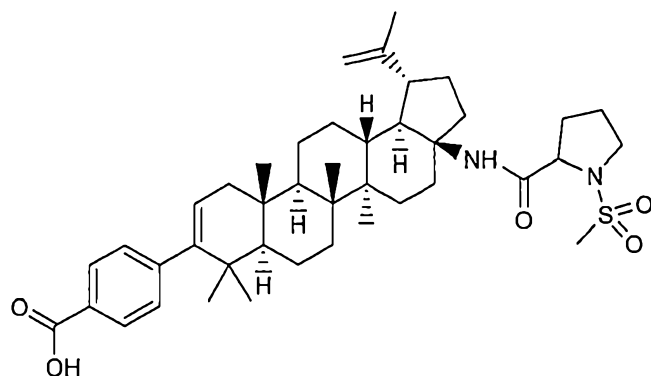


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率30%)，例外為在步驟1中使用2-(1,1-二側氧基-四氫-1 λ 6-噻吩-3-基-胺基)-3-甲基丁酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 747.5 ($M+H$)⁺, 2.09 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.25 (br. s., 1 H), 7.19 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.28 (d, J =4.9 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 3.73 (ddd, J =6.6, 6.7, 9.3 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J =7.2, 13.3 Hz, 1 H), 3.41 (dt, J =4.1, 8.6 Hz, 1 H), 3.27 (br. s., 1 H), 3.17-3.07 (m, 1 H), 2.75-2.63 (m, 2 H), 2.59 (dd, J =7.2, 13.0 Hz, 1 H), 2.43 (dd, J =8.5, 12.2 Hz, 1 H), 2.35 (dd, J =8.9, 12.8 Hz, 1 H), 2.25-2.16 (m, 1 H), 2.12 (dd, J =6.3, 17.2 Hz, 1 H), 1.91-1.76 (m, 3 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.69 (br. s., 1 H), 1.58-1.47 (m, 6 H), 1.46-1.35 (m, 4 H), 1.35-1.28 (m, 1 H), 1.25 (d, J =9.8 Hz, 1 H), 1.18-1.12 (m, 2 H), 1.10 (d, J =6.7 Hz, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (d, J =7.3 Hz, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 0.93 (br. s., 3 H)。

實例 113

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(1-(甲基磺醯基)吡咯啉-2-甲磺胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸。

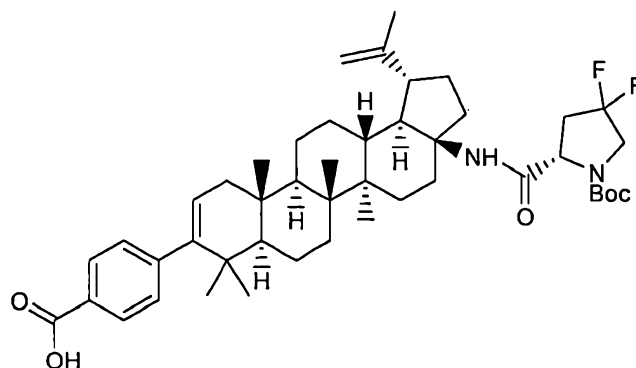


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率17%)，例外為在步驟1中使用 1-(甲基磺醯基)吡咯啉-2-甲酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 705.5 ($M+H$)⁺, 2.04 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3$:MeOD) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 5.29 (dd, J =1.5, 6.1 Hz, 1 H), 4.76 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J =3.1, 8.8 Hz, 1 H), 3.60 (ddd, J =3.5, 7.0, 10.2 Hz, 1 H), 3.40 (dt, J =6.4, 9.6 Hz, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.62-2.52 (m, 2 H), 2.42 (dd, J =8.2, 11.6 Hz, 1 H), 2.31 (dddd, J =3.2, 3.4, 6.4, 9.7 Hz, 1 H), 2.21-2.16 (m, 1 H), 2.16-2.10 (m, 1 H), 2.03 (tdd, J =3.2, 6.6, 13.0 Hz, 1 H), 1.99-1.89 (m, 2 H),

1.82-1.75 (m, 1 H), 1.75-1.72 (m, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.69-1.66 (m, 1 H), 1.58-1.46 (m, 6 H), 1.46-1.29 (m, 5 H), 1.28-1.22 (m, 1 H), 1.14 (d, $J=13.1$ Hz, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例 114

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-(第三丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

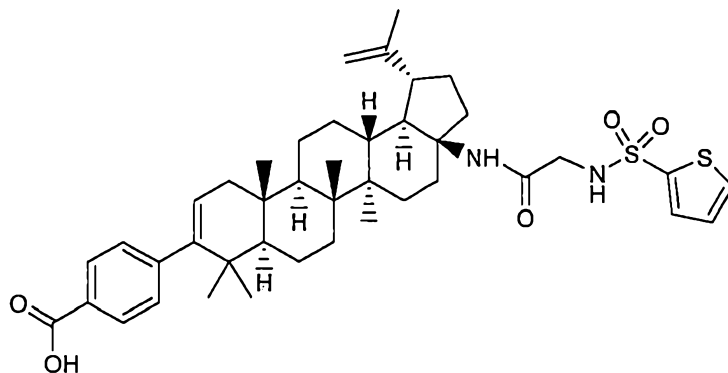


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 29%)，例外為

在步驟1中使用(S)-1-(第三丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲酸代替3-(二甲基氨基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 763.5 ($M+H$)⁺, 2.55 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3:MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 6.46 (br. s., 1 H), 5.29 (dd, J =1.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.63 (br. s., 1 H), 4.50 (d, J =9.2 Hz, 1 H), 3.84 (br. s., 1 H), 3.72 (td, J =6.7, 13.4 Hz, 1 H), 2.84 (br. s., 1 H), 2.55 (d, J =13.4 Hz, 1 H), 2.51-2.37 (m, 2 H), 2.12 (dd, J =6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.96 (br. s., 1 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.70 (s, 4 H), 1.61 (br. s., 2 H), 1.56 (br. s., 9 H), 1.53-1.45 (m, 5 H), 1.45-1.37 (m, 3 H), 1.36-1.29 (m, 2 H), 1.28-1.23 (m, 1 H), 1.17-1.09 (m, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 1.02 (s, 6 H), 0.94 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)。

實例 115

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(噻吩-2-磺醯胺基)乙醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



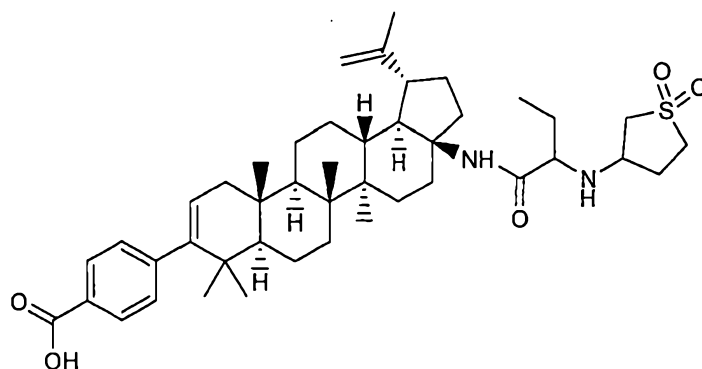
標題化合物係按照與關於製備 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基氨基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率31%)，例外為在步驟1中使用2-(噻吩-2-磺醯胺基)乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 733.6 ($M+H$)⁺, 2.06 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 *CDCl*₃:*MeOD*) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.73 (dd, J =1.4, 5.0 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J =1.2, 3.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.16 (dd, J =3.8, 5.0 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 5.32-5.26 (m, 1 H), 4.78 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 3.58-3.45 (m, 2 H), 2.63-2.57 (m, 1 H), 2.56-2.50 (m, 1 H), 2.42 (dd, J =8.2, 12.2 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.3, 17.2 Hz, 1 H), 1.98-1.88 (m, 1 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.70-1.66 (m, 1 H), 1.63-1.53 (m, 3 H), 1.53-1.46 (m, 4 H), 1.45-1.37 (m, 3 H), 1.37-1.30 (m, 2 H), 1.28-1.22 (m, 1 H), 1.14 (s, 3 H), 1.10 (d, J =3.1 Hz, 1 H), 1.03 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例 116

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-3a-[[1-側氧基-2-[(四氫-1,1-二氧離子基-3-噻吩基)胺基]丁基]胺基]-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。

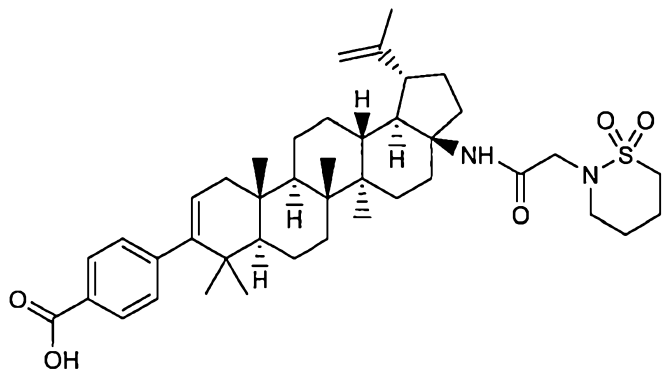


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(二甲基胺基)丙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率19%)，例外為在步驟1中使用 2-(1,1-二側氧基-四氫-1λ6-噻吩-3-基-胺基)-丁酸代替 3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 733.6 ($M+H$)⁺, 2.00 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 $CDCl_3$: $MeOD$) δ =7.92 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.38 (br. s., 1 H), 7.20 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 5.29 (d, J =4.6 Hz, 1 H), 4.77 (d, J =8.5 Hz, 1 H), 3.77 (br. s., 1 H), 3.51-3.36 (m, 2 H), 3.22-

3.09 (m, 2 H), 2.65 (d, $J=15.9$ Hz, 3 H), 2.37 (br. s., 2 H), 2.13 (dd, $J=6.4, 17.4$ Hz, 1 H), 1.96-1.77 (m, 5 H), 1.73 (br. s., 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.72-1.67 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 2 H), 1.50 (d, $J=2.1$ Hz, 3 H), 1.48-1.30 (m, 6 H), 1.29-1.23 (m, 1 H), 1.22-1.14 (m, 2 H), 1.12 (s, 2 H), 1.09 (d, $J=1.8$ Hz, 2 H), 1.08-1.05 (m, 1 H), 1.04 (d, $J=1.8$ Hz, 4 H), 1.03 (d, $J=4.0$ Hz, 4 H), 0.95 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例 117

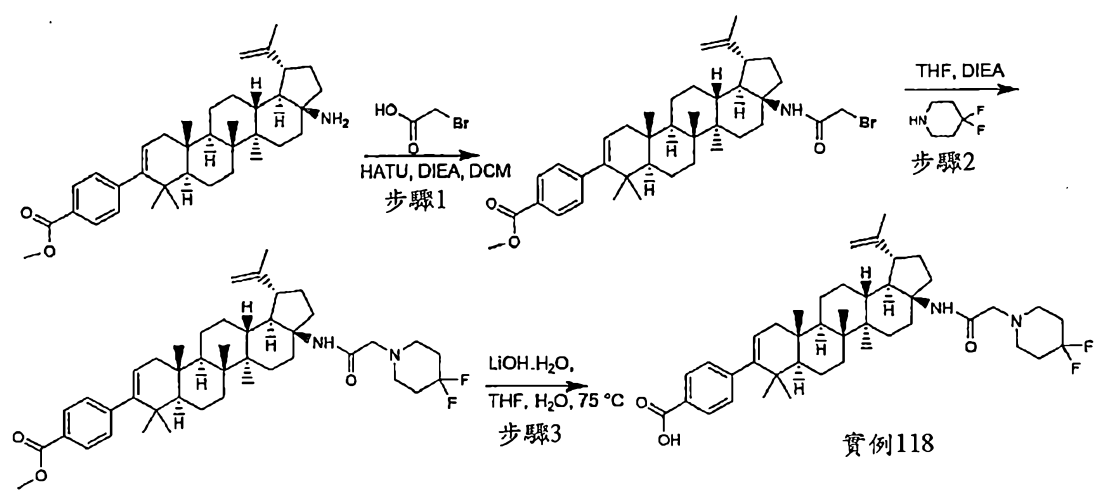
製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-3a-[[[(四氫-1,1-二氧離子基-2H-1,2-噻嗪-2-基)乙醯基]胺基]-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。



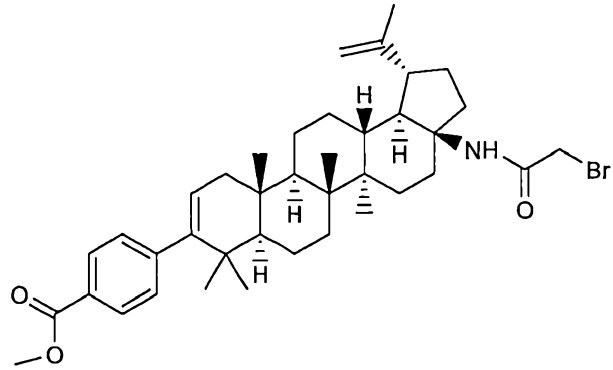
胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率13%)，例外為在步驟1中使用(1,1-二側氧基-1,6-[1,2]硫氮雜環己烷-2-基)乙酸代替3-(二甲基胺基)丙酸鹽酸鹽。LCMS: m/e 705.5 ($M+H$)⁺, 2.01 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ =7.92 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 5.32-5.26 (m, 1 H), 4.77 (d, J =1.5 Hz, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 3.83-3.72 (m, 2 H), 3.63-3.46 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 3.21-3.11 (m, 2 H), 2.62-2.54 (m, 1 H), 2.53-2.50 (m, 1 H), 2.49-2.41 (m, 1 H), 2.32-2.23 (m, 2 H), 2.13 (dd, J =6.6, 17.2 Hz, 1 H), 1.99-1.87 (m, 1 H), 1.78 (br. s., 1 H), 1.77-1.73 (m, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71-1.67 (m, 1 H), 1.62-1.51 (m, 3 H), 1.48 (d, J =5.2 Hz, 3 H), 1.46-1.31 (m, 5 H), 1.28-1.23 (m, 1 H), 1.14 (d, J =13.4 Hz, 2 H), 1.11 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。

實例 118

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-二氟吡啶-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸。



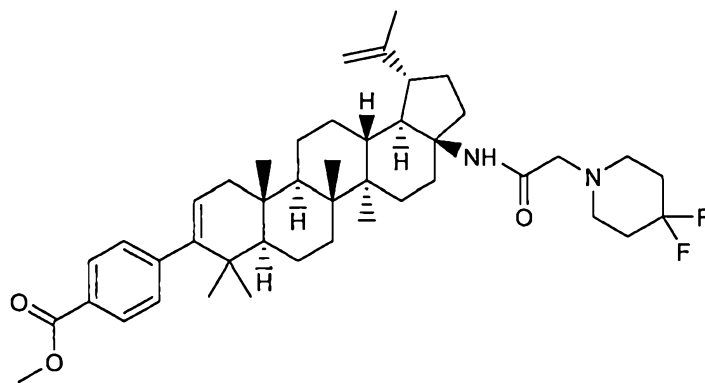
步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-溴乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(403 mg, 0.694 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.484 mL, 2.78 mmol)、溴乙酸(106 mg, 0.764 mmol)及六氟磷(V)酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-β]吡啶-3-基)-1,1,3,3,4-四甲基異錄(317 mg, 0.833 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15小時。接著，濃縮反應物且將粗殘餘物溶解

於 THF(3.0 mL)中，過濾並藉由逆相製備型 HPLC 使用 HPLC 方法 3 加以純化，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-溴乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(148.9 mg, 0.224 mmol, 32.3%產率)。LCMS: m/e 664.6 ($M+H$)⁺, 2.41 min (方法 6)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

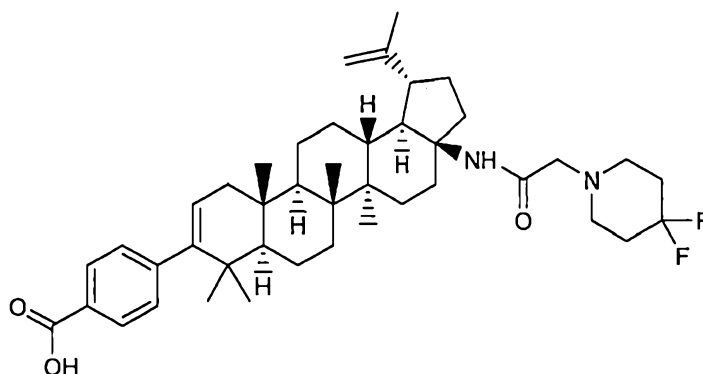


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-溴乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(30 mg, 0.045 mmol)於 THF(3 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.039 mL, 0.226 mmol)及 4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(21.34 mg, 0.135

mmol)。在 80℃ 下攪拌反應混合物 18 小時。再添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.078 mL, 0.452 mmol) 及 4,4-二氟哌啶鹽酸鹽 (40 mg, 0.354 mmol)，且在微波中將混合物加熱至 150℃ 後維持 7.5 小時。將混合物濃縮成棕色黏稠油狀物。將粗殘餘物溶解於 THF (1.5 mL) 中，過濾並藉由逆相製備型 HPLC 使用 HPLC 方法 3 加以純化，獲得白色固體狀 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]萘-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽 (13.1 mg, 0.016 mmol, 35.4% 產率)。LCMS: *m/e* 705.6 (*M*+*H*)⁺, 2.95 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ =7.94 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.90-7.80 (m, 1 H), 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 5.31 (dd, *J*=1.4, 6.0 Hz, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.72-3.61 (m, 3 H), 3.51-3.41 (m, 5 H), 2.83 (d, *J*=2.7 Hz, 2 H), 2.63 (d, *J*=13.1 Hz, 1 H), 2.56 (dt, *J*=5.3, 10.9 Hz, 1 H), 2.39 (dd, *J*=8.2, 12.8 Hz, 1 H), 2.12 (dd, *J*=6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.91-1.81 (m, 1 H), 1.79-1.73 (m, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.70-1.64 (m, 1 H), 1.54-1.40 (m, 7 H), 1.39-1.26 (m, 3 H), 1.26-1.21 (m, 1 H), 1.18-1.09 (m, 2 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.95 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

步驟 3. 製備 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺基)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-

1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

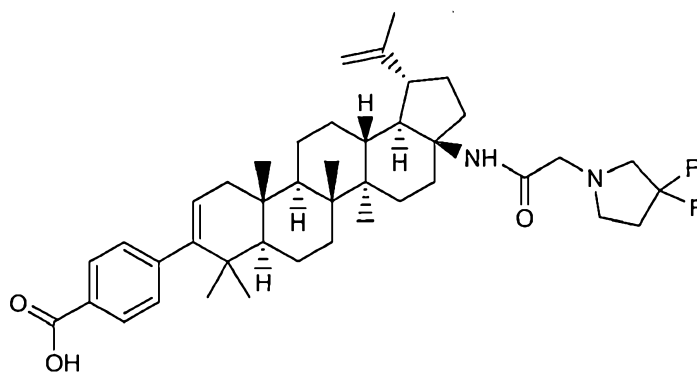


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (13.1 mg, 0.019 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加 0.753 M LiOH·H₂O 水溶液 (0.149 mL, 0.074 mmol)。將反應物加熱至 75°C 後維持 6 小時。將反應物濃縮成棕色黏稠油狀物，且藉由逆相製備型 HPLC 使用 HPLC 方法 3 純化粗物質，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽 (9.4 mg, 0.012 mmol, 62.8% 產率)。LCMS: m/e 691.6 (M+H)⁺, 2.34 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ=7.92 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 5.30 (dd, J=1.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 4.66 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 3.71-3.58 (m, 2 H), 3.24 (br. s., 3 H), 2.67-

2.61 (m, 1 H), 2.57 (dt, $J=5.3, 11.1$ Hz, 1 H), 2.41 (dd, $J=8.2, 12.5$ Hz, 1 H), 2.33-2.22 (m, 4 H), 2.13 (dd, $J=6.4, 17.1$ Hz, 1 H), 1.95-1.83 (m, 1 H), 1.81 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71-1.67 (m, 1 H), 1.59-1.43 (m, 8 H), 1.42-1.31 (m, 3 H), 1.29-1.23 (m, 1 H), 1.18-1.12 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (br. s., 3 H)。

實例 119

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



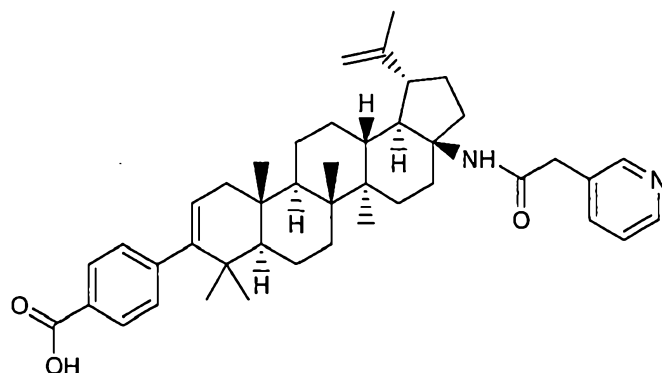
標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-二氟吡啶-1-基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.990 g, 1.7 mmol)及DIPEA(1.10 g, 8.52 mmol)於DCE(13 mL)中之儲備溶液。製備HATU(1.94 g, 5.11 mmol)於DCE(13 mL)中之儲備溶液。稱取各種羧酸(0.393 mmol)置於16×100 mm 威頓小瓶(Wheaton vial)中, 向其中添加1 mL HATU儲備溶液。將該等小瓶封蓋且在室溫下振盪10分鐘, 接著向各小瓶中添加1 mL 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽/DIPEA儲備溶液。將該等小瓶封蓋且在室溫下振盪18小時。將樣品濃縮。製備單水合氫氧化鋰(0.286 g, 6.81 mmol)於水(6.50 mL)中之儲備溶液。向各反應小瓶中添加2.5 mL THF及0.5 mL 氫氧化鋰儲備溶液。將該等小瓶封蓋且在75℃下攪拌反應物18小時。再添加0.5 mL 氫氧化鋰儲備溶液且在75℃下再攪拌48小時。將樣品濃縮, 再溶解於少量的THF與甲醇混合物中, 過濾並藉由逆相製備型HPLC加以純化。

實例 120

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙基)-3a-[(3-吡啶基乙醯

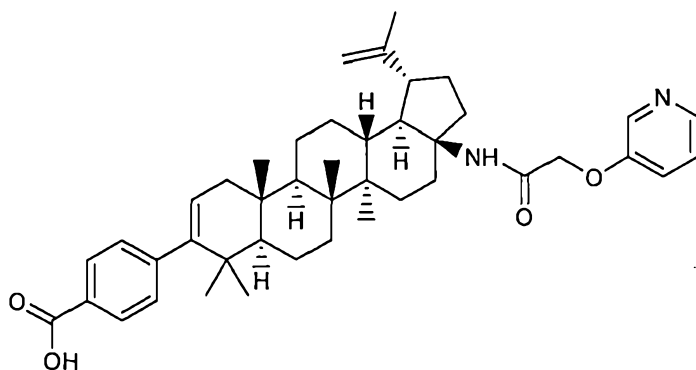
基)胺基]-1H-環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於並行合成C-17醯胺所述之一般程序，使用吡啶基乙酸鹽酸鹽作為反應羧酸，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e 649.6 ($M+H$)⁺, 4.09 min (方法3)。

實例 121

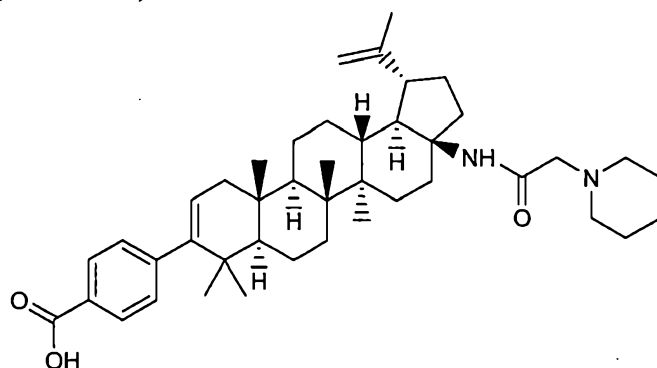
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-3-基氧基)乙醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於並行合成C-17醯胺所述之一般程序，使用3-吡啶氧基乙酸作為反應羧酸，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e 665.6 (M+H)⁺, 4.37 min (方法3)。

實例 122

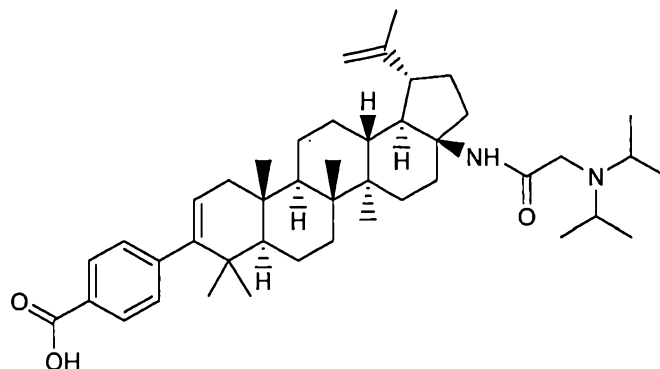
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(哌啶-1-基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於並行合成C-17醯胺所述之一般程序，使用哌啶-1-基乙酸鹽酸鹽作為反應羧酸，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e 655.7 (M+H)⁺, 4.68 min (方法3)。

實例 123

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二異丙基氨基)乙醯氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

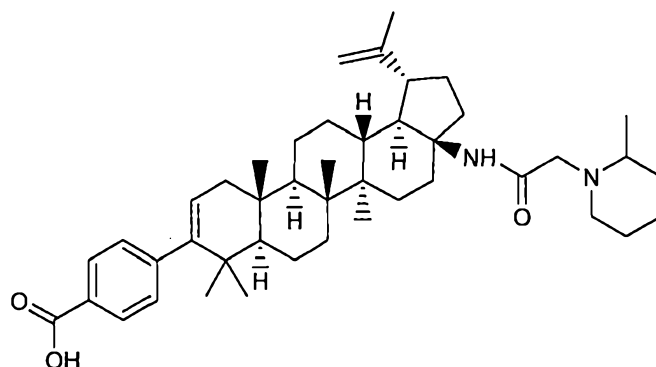


標題化合物係按照上文關於並行合成 C-17 醯胺所述之一般程序，使用二異丙基氨基乙酸作為反應羧酸，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e 671.7 ($M+H$)⁺, 4.99 min (方法 3)。¹H NMR (599MHz, <DMSO- $CDCl_3$ >) δ =8.45-8.37 (m, 1 H), 7.89 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.69-7.65 (m, 1 H), 7.24-7.20 (m, 2 H), 5.31-5.24 (m, 1 H), 4.79-4.73 (m, 1 H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 3.95 (br. s., 2 H), 3.66 (d, J =5.9 Hz, 3 H), 2.94 (s, 1 H), 2.78 (s, 1 H), 2.74 (br. s., 1 H), 2.63 (d, J =13.5 Hz, 1 H), 2.30 (t, J =9.1 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J =6.2, 16.7 Hz, 1 H), 2.07-1.98 (m, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 4 H), 1.69-1.61 (m, 1 H),

1.52-1.41 (m, 8 H), 1.36-1.33 (m, 3 H), 1.33-1.31 (m, 2 H), 1.30-1.28 (m, 3 H), 1.28-1.25 (m, 3 H), 1.09 (s, 6 H), 1.01 (s, 6 H), 0.93 (br. s., 6 H)。

實例 124

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-甲基哌啶-1-基)乙醯胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

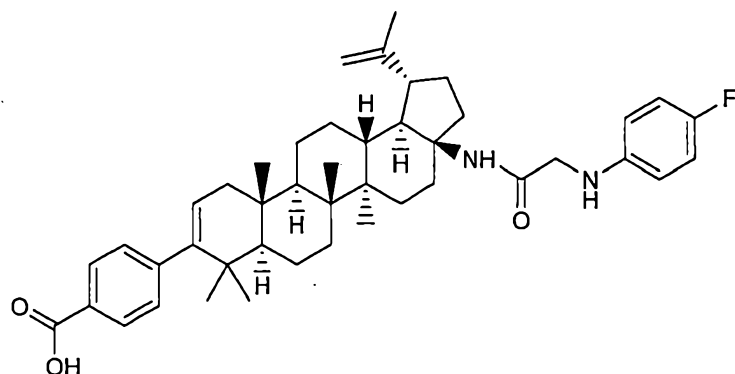


標題化合物係按照上文關於並行合成 C-17 醯胺所述之一般程序，使用 (2-甲基哌啶-1-基) 乙酸作為反應羧酸，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基) 苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e 669.7 ($M+H$)⁺, 4.73 min (方法 3)。

實例 125

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-氟苯基胺基)乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

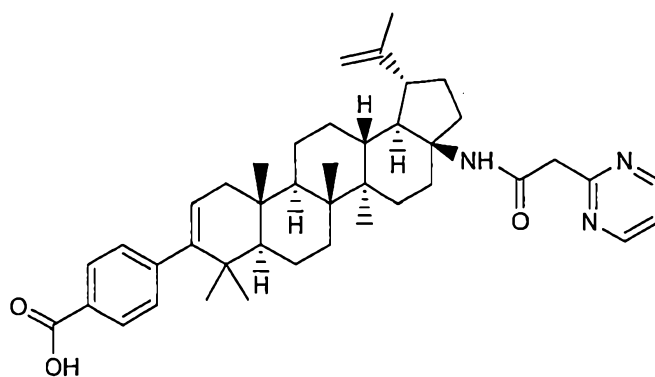
十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於並行合成C-17醯胺所述之一般程序，使用(4-氟苯基胺基)乙酸作為反應羧酸，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e 681.7 ($M+H$)⁺, 6.62 min (方法3)。

實例 126

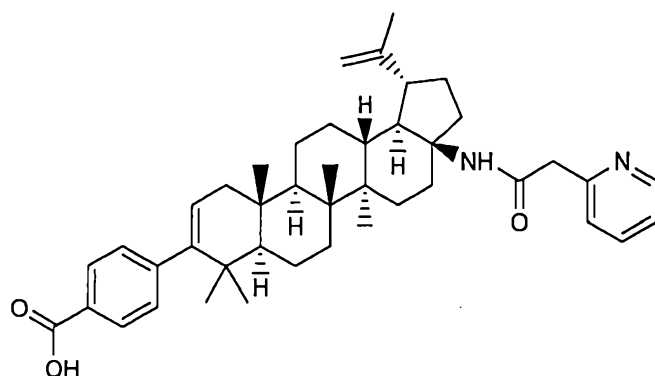
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(嘓啶-2-基)乙醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於並行合成 C-17 醯胺所述之一般程序，使用 2-嘓啶乙酸作為反應羧酸，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒔-9-基)苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e 650.6 ($M+H$)⁺, 5.57 min (方法 3)。¹H NMR (599 MHz, <DMSO- $CDCl_3$ >) δ =8.78 (d, J =4.7 Hz, 2 H), 7.88 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.22 (d, J =7.6 Hz, 2 H), 5.28 (d, J =5.3 Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.62 (br. s., 1 H), 3.93 (s, 1 H), 3.82 (d, J =14.6 Hz, 1 H), 2.77-2.72 (m, 1 H), 2.63 (d, J =12.9 Hz, 1 H), 2.40-2.32 (m, 1 H), 2.16-2.04 (m, 1 H), 2.00-1.81 (m, 2 H), 1.73 (br. s., 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.67-1.52 (m, 4 H), 1.50-1.39 (m, 7 H), 1.36-1.20 (m, 7 H), 0.99 (br. s., 6 H), 0.98 (br. s., 3 H), 0.93 (br. s., 3 H), 0.93 (br. s., 3 H)。

實例 127

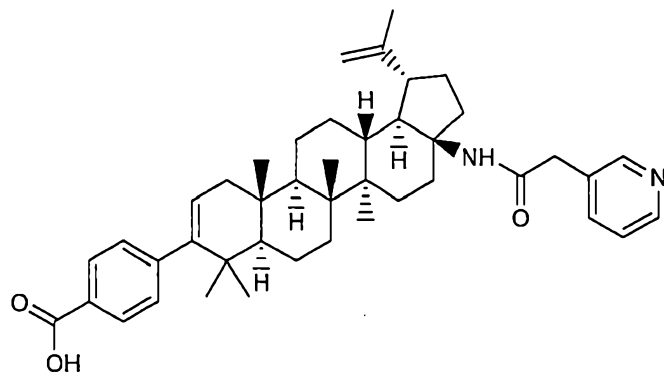
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(嘓啶-2-基)乙醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒔-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於並行合成 C-17 醯胺所述之一般程序，使用 2-吡啶基乙酸鹽酸鹽作為反應羧酸，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e 649.6 (M+H)⁺, 4.23 min (方法 3)。

實例 128

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-3-基)乙醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

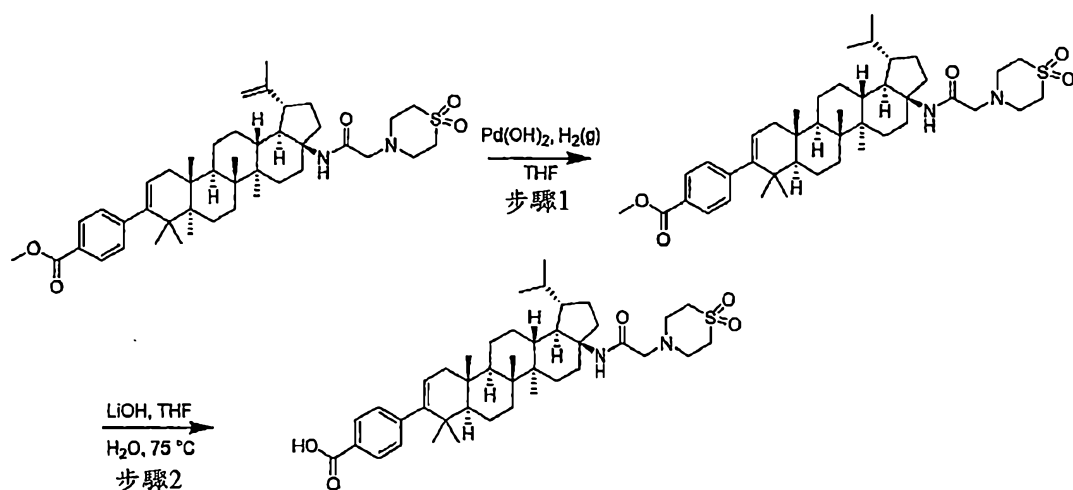


標題化合物係按照上文關於並行合成 C-17 醯胺所述之一般程序，使用 3-吡啶基乙酸鹽酸鹽作為反應羧酸，由 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-
 胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
 1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯來製備。LCMS: m/e
 649.6 ($M+H$)⁺, 4.07 min (方法3)。¹H NMR (599MHz,
 <DMSO- $CDCl_3$ >) δ =8.49 (d, J =5.3 Hz, 2 H), 7.88 (s, 2 H),
 7.33 (d, J =5.3 Hz, 2 H), 7.22 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1
 H), 5.28 (d, J =5.3 Hz, 1 H), 4.86-4.81 (m, 1 H), 4.76 (s, 1
 H), 4.63 (br. s., 1 H), 3.66 (d, J =12.9 Hz, 1 H), 3.49 (d,
 J =12.9 Hz, 1 H), 2.85-2.79 (m, 1 H), 2.60-2.56 (m, 1 H),
 2.35-2.28 (m, 1 H), 2.12 (dd, J =6.4, 17.0 Hz, 1 H), 2.06 (t,
 J =11.1 Hz, 1 H), 1.87-1.79 (m, 1 H), 1.73 (br. s., 2 H), 1.71
 (s, 3 H), 1.61-1.50 (m, 2 H), 1.50-1.35 (m, 6 H), 1.37-1.27
 (m, 3 H), 1.24 (d, J =9.4 Hz, 3 H), 1.13-1.05 (m, J =12.9 Hz,
 1 H), 1.03-1.00 (m, 6 H), 0.97 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.93
 (s, 3 H)。

實例 129

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-
 (((1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙醯基)胺基)-1-異丙基-
 5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-[(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二側氧基-1,4-硫氮雜環己烷-4-基)乙醯基]胺基]-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1,2,3,4,5,6,7,7a,11,11b,12,13,13a,13b-十四氫環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸甲酯

用 N_2 (氣體)沖洗 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(152 mg, 0.211 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液且添加氫氧化鈣(44.5 mg, 0.063 mmol)。用 H_2 (氣體)淨化反應混合物，接著在 H_2 (氣體)氛圍下攪拌。68小時後，用 N_2 (氣體)淨化反應物，藉由矽藻土過濾移除催化劑，且用 DCM 洗滌。將所得液體濾液濃縮成黏稠油狀物，將其溶解於 THF(2.0 mL)中，過濾並注入逆相 HPLC 中以供使用 HPLC 方法 5 加以純化，獲得標題化合物(28.8 mg, 0.040 mmol, 18.89% 產率；62.8% 產率，基於所回收之起始物質)。LCMS: m/z 721.6 ($\text{M}+\text{H}^+$)，滯留時間 2.655 min (方法 6)。 ^1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷- d) δ =8.47 (br. s., 2 H), 7.95 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.22 (d, J =8.5

Hz, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 5.32 (dd, $J=1.5, 6.1$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.69-3.61 (m, 1 H), 3.58-3.52 (m, 4 H), 3.31-3.27 (m, 3 H), 2.65 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H), 2.37 (dd, $J=7.5, 12.7$ Hz, 1 H), 2.20-2.11 (m, 1 H), 1.98-1.86 (m, 1 H), 1.72 (d, $J=15.9$ Hz, 3 H), 1.62-1.52 (m, 3 H), 1.52-1.36 (m, 9 H), 1.34-1.23 (m, 3 H), 1.21-1.14 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 1.02 (br. s., 3 H), 1.01 (br. s., 3 H), 0.95 (s, 6 H), 0.91 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.81 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H)。

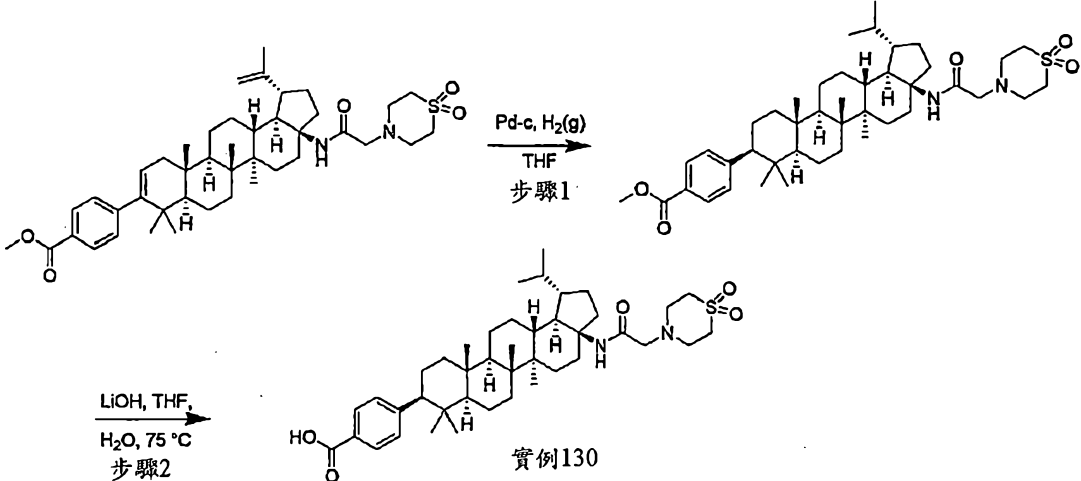
步驟 2. 製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙醯基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

向 4-[(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二側氧基-1,4-硫氮雜環己烷-4-基)乙醯基]胺基]-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1,2,3,4,5,6,7,7a,11,11b,12,13,13a,13b-十四氫環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽 (33 mg, 0.040 mmol) 於 THF (體積: 3 mL) 中之溶液中添加 0.753 M 單水合氫氧化鋰水溶液 (0.316 mL, 0.158 mmol)。將反應混合物加熱至 75°C。5.5 小時後，將反應物濃縮至乾燥。將粗殘餘物溶解於 THF (1.2 mL)、MeOH (0.3 mL) 及 1 N HCl (0.2 mL) 中。將溶液過濾並注入逆相 HPLC 中以供使用 HPLC 方法 3 加以純化，獲得白色固體狀 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙醯基)胺基)-1-異丙基-

5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽 (17.9 mg , 0.021 mmol , 54.1% 產率) 。 LCMS: m/z 707.6 (M+H⁺) , 滯留時間 2.030 min (方法 6) 。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ=7.93 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 5.31 (dd, J=1.5, 6.1 Hz, 1 H), 3.26-3.22 (m, 5 H), 3.21-3.15 (m, 4 H), 2.66-2.59 (m, 1 H), 2.37 (dd, J=6.7, 12.5 Hz, 1 H), 2.17 (dd, J=6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.99-1.91 (m, 1 H), 1.80-1.70 (m, 4 H), 1.67-1.57 (m, 2 H), 1.57-1.45 (m, 9 H), 1.44-1.39 (m, 1 H), 1.39-1.26 (m, 3 H), 1.18-1.11 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 1.04 (s, 6 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.91 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.82 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 。

實例 130

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙醯基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟1. 製備 4-[(1S,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二側氧基-1,4-硫氮雜環己烷-4-基)乙醯基]胺基]-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1,2,3,4,5,6,7,7a,9,10,11,11b,12,13,13a,13b-十六氫環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (51 mg, 0.071 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加鈀/活性炭 (10% Pd 含量) (18 mg, 0.017 mmol)。藉由用 H₂ (氣體) 向混合物中緩慢鼓泡 30 分鐘來淨化反應混合物，接著在 H₂ (氣體) 氛圍下攪拌混合物。24 小時後，用 N₂ (氣體) 淨化反應混合物且再添加催化劑 (36 mg, 0.034 mmol)。在 H₂ (氣體) 下再攪拌反應混合物 24 小時。接著用 N₂ (氣體) 淨化混合物，且過濾催化劑並用 THF 洗滌。濃縮液體濾液。藉由製備型 HPLC 使用 HPLC 方法 5 純化粗殘餘物，獲得白色固體狀 4-[(1S,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二側氧基-1,4-硫氮雜環己烷-4-基)乙醯基]胺基]-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1,2,3,4,5,6,7,7a,9,10,11,11b,12,13,13a,13b-十六氫環戊并[a]萘-9-基]苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽 (24.4 mg, 0.029 mmol, 41.1% 產率)。LCMS: m/z 723.6 (M+H⁺)，滯留時間 2.648 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-d) δ=7.94 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=8.2 Hz,

2 H), 7.13 (br. s., 2 H), 7.05 (s, 1 H), 3.56-3.49 (m, 1 H), 3.48-3.39 (m, 5 H), 3.27-3.19 (m, 4 H), 2.66 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H), 2.42 (dd, $J=3.2, 13.3$ Hz, 1 H), 2.40-2.34 (m, 1 H), 2.16-2.07 (m, 1 H), 1.96-1.90 (m, 1 H), 1.74-1.60 (m, 6 H), 1.59-1.51 (m, 2 H), 1.51-1.38 (m, 9 H), 1.37-1.31 (m, 2 H), 1.30-1.26 (m, 1 H), 1.21-1.10 (m, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.95 (s, 1 H), 0.91 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.81 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 0.78 (s, 3 H), 0.72 (s, 3 H)。

^{13}C NMR (三氯甲烷- d) δ ppm 167.7, 167.2, 149.5, 129.8, 129.4, 128.4, 128.3, 127.5, 65.9, 58.8, 57.3, 55.7, 51.8, 51.3, 49.9, 49.9, 48.2, 44.7, 41.9, 40.4, 40.3, 37.9, 37.4, 37.3, 34.5, 34.0, 29.4, 29.2, 28.1, 26.8, 26.2, 24.6, 22.6, 21.8, 20.4, 18.5, 17.4, 16.1, 15.6, 14.5, 14.1。

步驟2. 製備4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙醯基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

向4-[(1S,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二側氧基-1,4-硫氮雜環己烷-4-基)乙醯基]胺基]-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1,2,3,4,5,6,7,7a,9,10,11,11b,12,13,13a,13b-十六氫環戊并[a]蒽-9-基]苯甲酸酯三氟乙酸鹽(24.3 mg, 0.029 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加0.753 M單水合氫氧化鋰水溶液(0.232 mL, 0.116 mmol)。將反應混合物加熱至75℃。5.5小時後，將反應混合物濃縮至乾燥。將粗

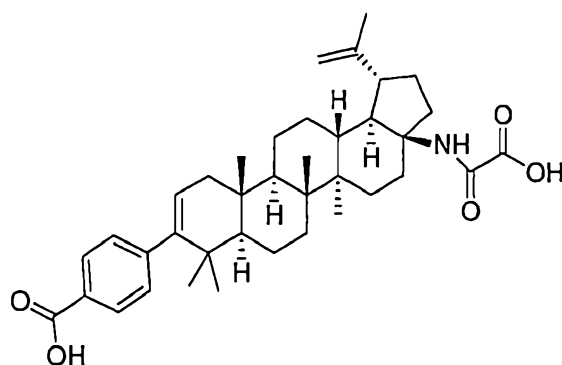
殘餘物溶解於THF(1.2 mL)、MeOH(0.3 mL)及1 N HCl(0.2 mL)中。過濾所得溶液且使用製備型HPLC方法3進行純化，獲得白色固體狀4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙醯基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(16.5 mg, 0.020 mmol, 69.1%產率)。

LCMS: m/z 709.6 ($M+H^+$), 滯留時間2.072 min (方法6)。

1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ =7.91 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 3.25-3.20 (m, 6 H), 3.17 (d, J =5.5 Hz, 4 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.44 (dd, J =2.7, 13.1 Hz, 1 H), 2.37 (dd, J =7.0, 12.5 Hz, 1 H), 2.19-2.04 (m, 1 H), 1.98-1.89 (m, 1 H), 1.85 (d, J =13.1 Hz, 1 H), 1.74 (dd, J =3.7, 7.9 Hz, 2 H), 1.71-1.60 (m, 3 H), 1.56-1.45 (m, 8 H), 1.44-1.37 (m, 4 H), 1.36-1.25 (m, 2 H), 1.16-1.09 (m, 2 H), 1.05 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.95 (d, J =2.1 Hz, 1 H), 0.91 (d, J =6.7 Hz, 3 H), 0.81 (d, J =6.7 Hz, 3 H), 0.78 (s, 3 H), 0.72 (s, 3 H)。

實例 130-1

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(羧基甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

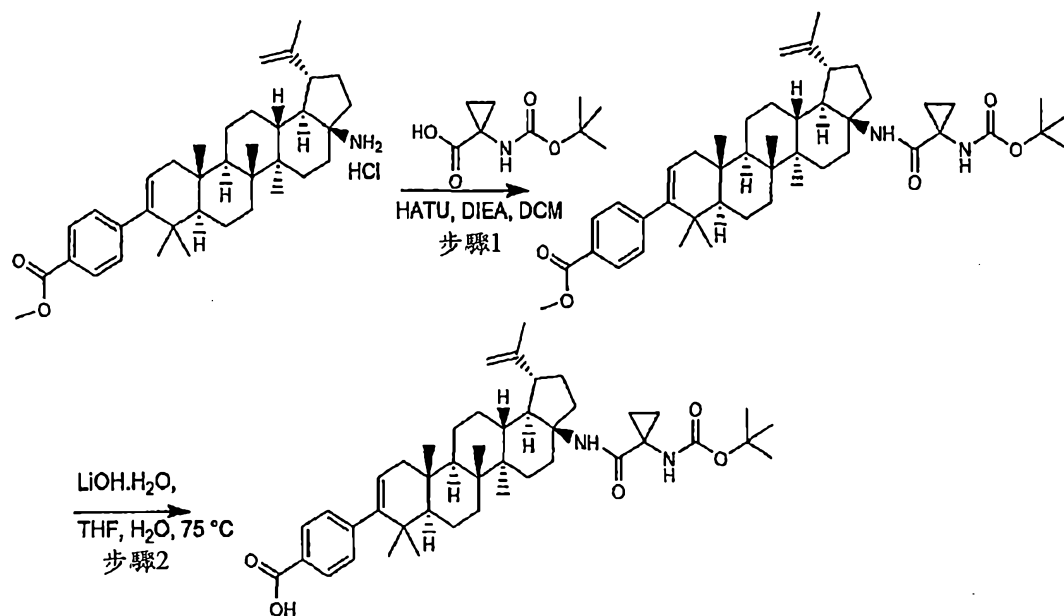


標 題 化 合 物 係 在 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基氨基)-2-側氧基乙醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸之步驟2酯水解期間以副產物形式獲得，產率為25%。LCMS: m/e 600.5 (M-H)⁻, 1.33 min (方法5)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ =8.02 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, J =8.2 Hz, 3 H), 5.33 (d, J =4.9 Hz, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.84-3.80 (m, 1 H), 2.59 (d, J =10.1 Hz, 1 H), 2.54 (d, J =5.2 Hz, 1 H), 2.46 (dd, J =8.4, 11.7 Hz, 1 H), 2.18-2.11 (m, 1 H), 1.91 (ddd, J =3.1, 3.3, 6.8 Hz, 2 H), 1.83-1.75 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.62-1.34 (m, 12 H), 1.28 (s, 1 H), 1.27-1.12 (m, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.97 (br. s., 3 H), 0.96 (br. s., 3 H)。

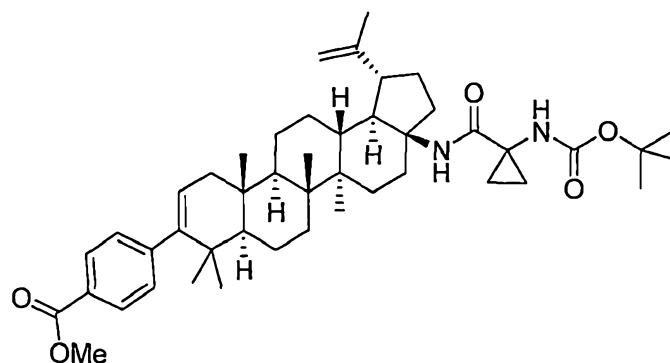
實例 130-2

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

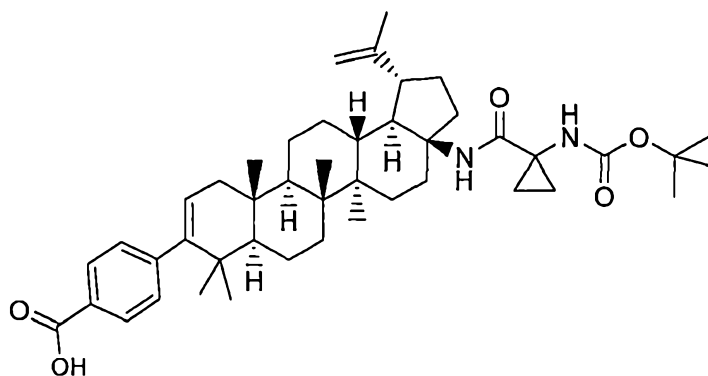


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.302 g, 0.555 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.580 mL, 3.33 mmol)於 DCM(5 mL)中

之溶液混合物中添加六氟磷(V)酸 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎗(0.465 g, 1.222 mmol)及 1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷甲酸(0.223 g, 1.111 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。18小時後，用DCM(20 mL)稀釋反應物且添加矽膠(4 g)。將混合物濃縮至乾燥且真空乾燥成自由流動之粉末。將該物質裝載於矽膠管柱(25 g濾筒)上，梯度為100%己烷至25% EtOAc/己烷，240 mL，在25% EtOAc/己烷保持，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(234 mg, 0.309 mmol, 55.6%產率)。LCMS: m/e 727.4 ($M+H$)⁺, 5.17 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.97-7.89 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.47 (br. s., 1H), 5.30 (dd, $J=6.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.49 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.11 (dd, $J=17.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 1.26 (dd, $J=7.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.19-1.16 (m, 1H), 1.12 (br. s., 3H), 1.10-1.07 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.01-0.99 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

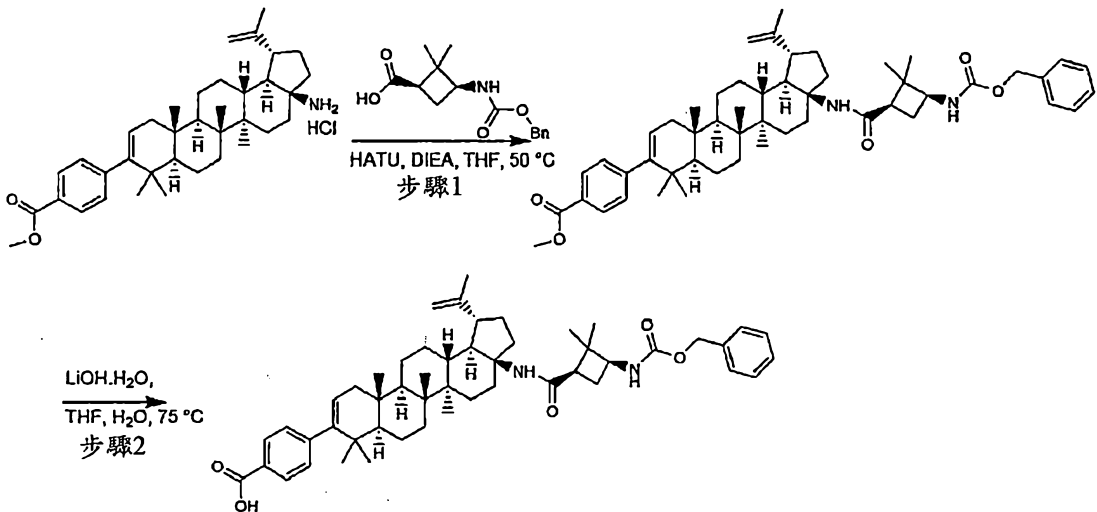


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯 (101 mg, 0.139 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加單水合氫氧化鋰 (17.49 mg, 0.417 mmol) 於水 (1.000 mL) 中之溶液。在 75°C 下攪拌所得混合物。18 小時後，濃縮反應混合物。將殘餘物再溶解於 THF/MeOH 中，添加矽膠 (2 g) 且將混合物濃縮至乾燥。將所吸附之物質裝載於矽膠管柱 (25 g 濾筒) 上且用 0% B (溶劑 B=90:10 DCM:MeOH, A=100% DCM) 至 50% B 溶離 (180 mL)，接著在 50% B 保持 (900 mL)。由此獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸 (39 mg, 0.054 mmol, 38.6%產率)。LCMS: m/e 713.6 ($M+H$)⁺, 2.32 min (方法1)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃: 甲醇-*d*₄) δ 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 6.62 (br. s., 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 2.61-2.36 (m, 3H), 2.13 (dd, $J=17.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.71 (s, 3H), 1.41 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.26 (br. s., 9H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (br. s., 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H)。

實例 130-3

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a-((1R,3S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,2-二甲基環丁烷
甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺
基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(265 mg, 0.457
mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙
胺(0.278 mL, 1.598 mmol)、(1R,3S)-3-(((苯甲氧基)羰基)
胺基)-2,2-二甲基環丁烷甲酸(152 mg, 0.548 mmol)(關於
製備, 參看 J. Aguilera 等人, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**,
19, 302)及六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四
甲基鏽(226 mg, 0.594 mmol)。將反應混合物加熱至
50°C。6 小時後, 用 EtOAc(30 mL)稀釋混合物且用 1 N
HCl(5 mL)洗滌。用 EtOAc(25 mL)萃取水層。用 5%
NaHCO₃、鹽水洗滌所合併之有機層, 經 MgSO₄ 乾燥, 過
濾並濃縮, 得到淡棕色黏稠油狀物。將該物質溶解於 DCM
中, 裝載於矽膠管柱上且用 97:3 DCM:MeOH 溶離, 獲得棕
色發泡體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-
3a-((1R,3S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,2-二甲基環丁烷
甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(335 mg, 0.355 mmol),

78%產率)。LC/MS: m/e 802.4 ($M+H$)⁺, 4.23 min (方法8)。

¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 5H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.31 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.46 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32-1.22 (m, 3H), 1.15 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 6H)。

步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1R,3S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,2-二甲基環丁烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

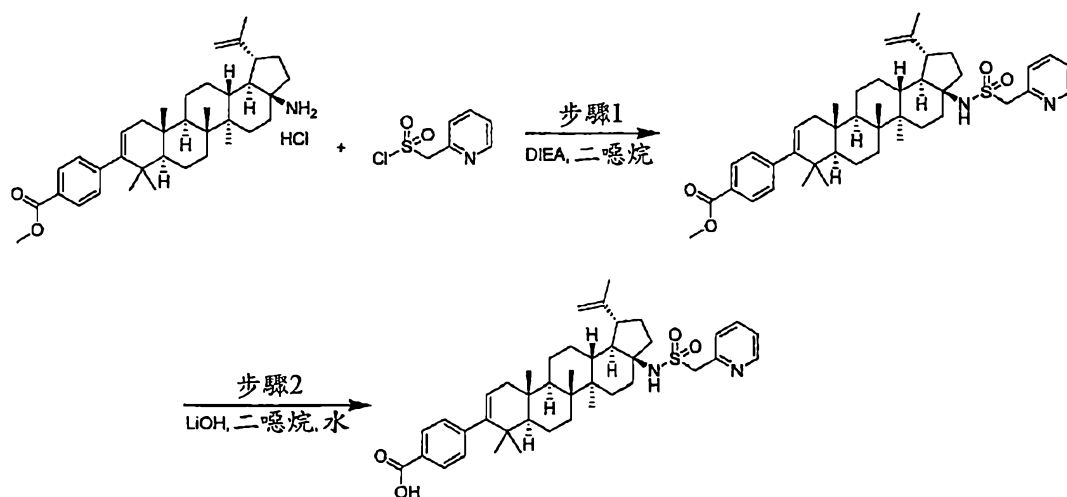
向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1R,3S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2,2-二甲基環丁烷甲醯胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(135 mg, 0.168 mmol)於 THF(5 mL)、MeOH(2 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.014 mL, 0.504 mmol)於水(1 mL)中之溶液。在 75°C 下攪拌反應混合物。4 小時後，將混合物濃縮成白色糊狀

物。將粗物質溶解於 THF(1.75 mL)、MeOH(1 mL)及 1 N HCl(0.25 mL)中且注入逆相製備型 HPLC 中(使用 HPLC 方法 11)且在真空烘箱中乾燥，獲得白色固體狀標題化合物 (30.4 mg, 0.035 mmol, 21.09% 產率)。LCMS: m/e 789.4 ($M+H$)⁺, 3.14 min (方法 8)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 8.02 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.36 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.19-5.07 (m, 3H), 4.99 (br. s., 1H), 4.77 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.58 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 1.50 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 3H), 1.33 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 1.01 (br. s., 3H), 0.96 (s, 6H)。

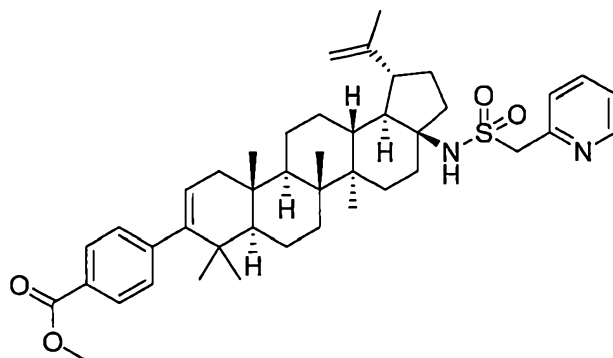
第 4 部分：磺醯胺

實例 131

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(吡啶-2-基甲基磺醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



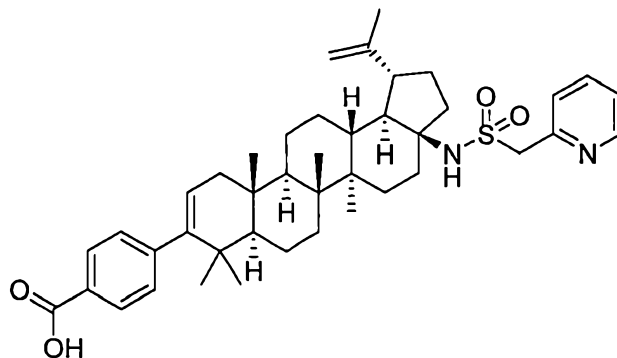
步驟 1：製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(吡啶-2-基甲基磺醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯



將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.100 g, 0.184 mmol)與吡啶-2-基甲烷磺醯氯三氟甲磺酸鹽(0.189 g, 0.552 mmol)合併。向混合物中添加無水1,4-二噁烷(1.5 mL)，接著添加DIPEA(0.095 g, 0.736 mmol)。在室溫下振盪混合物3小時。濃縮粗反應混合物，再溶解於MeOH與THF之混合物

中，且藉由逆相製備型HPLC加以純化。分離得到呈單三氟乙酸鹽白色固體狀標題化合物(66 mg, 44%產率)。LCMS: m/z 699 ($M+H^+$), 滯留時間3.03 min (方法11)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之1:1混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 0.93 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.01 (d, $J=1.76$ Hz, 6 H) 1.07-1.20 (m, 5 H) 1.21-1.28 (m, 1 H) 1.34-1.57 (m, 11 H) 1.63-1.78 (m, 6 H) 1.78-1.95 (m, 2 H) 1.95-2.05 (m, 1 H) 2.12 (dd, $J=17.19, 6.40$ Hz, 1 H) 2.31-2.41 (m, 1 H) 2.41-2.51 (m, 1 H) 2.61 (td, $J=10.98, 4.64$ Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.56-4.59 (m, 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.75 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 5.28 (dd, $J=6.02, 1.51$ Hz, 1 H) 7.20 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.70 (d, $J=6.27$ Hz, 1 H) 7.90 (m, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.98 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H) 8.67 (br. s., 1 H)。

步驟2：製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(吡啶-2-基甲基磺醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



在具有PTFE內襯螺旋蓋之1打蘭(dram)小瓶中，合併4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-

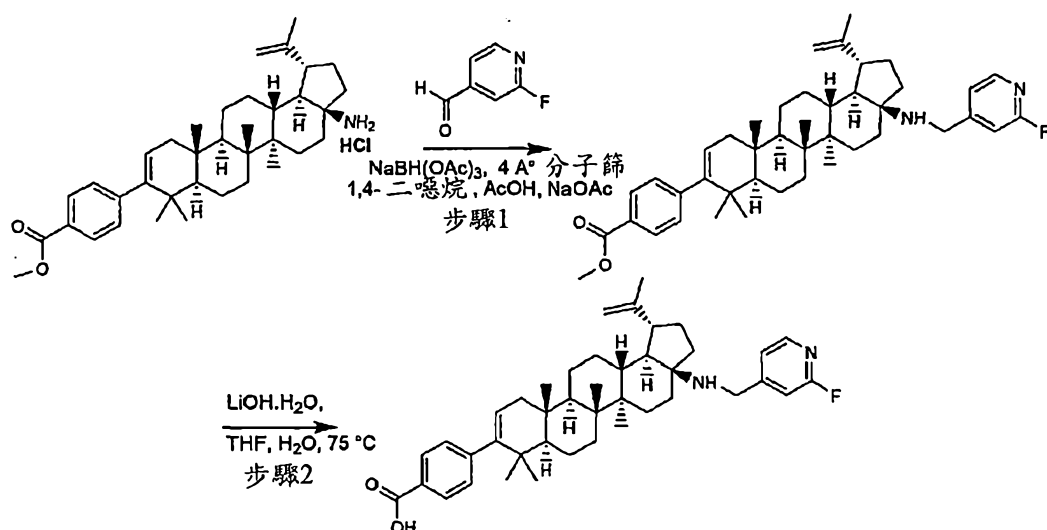
五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(吡啶-2-基甲基磺醯胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.060 g, 0.086 mmol)、單水合氫氧化鋰(0.022 g, 0.515 mmol)、1,4-二噁烷(0.8 mL)及水(0.4 mL)。將小瓶密封且隨攪拌加熱至75°C後維持7分鐘。添加少量MeOH及THF以完全溶解所有固體，且過濾混合物並藉由逆相製備型HPLC加以純化。純化後，分離得到呈白色固體狀單三氟乙酸鹽產物(56 mg, 96%產率)。LCMS: m/z 685 ($M+H^+$)，滯留時間2.62 min (方法11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與MeOD之1:1混合物，MeOD鎖定) δ ppm 0.94 (s, 3 H) 0.95 (s, 3 H) 1.02 (d, $J=2.14$ Hz, 6 H) 1.09-1.20 (m, 5 H) 1.22-1.29 (m, 1 H) 1.29-1.40 (m, 1 H) 1.40-1.60 (m, 9 H) 1.65-1.80 (m, 6 H) 1.82-2.02 (m, 3 H) 2.13 (dd, $J=17.09, 6.41$ Hz, 1 H) 2.33-2.41 (m, 1 H) 2.41-2.49 (m, 1 H) 2.64 (td, $J=11.06, 4.73$ Hz, 1 H) 4.64 (s, 3 H) 4.77 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=6.26, 1.68$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H) 7.61-7.67 (m, 1 H) 7.80 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 8.11 (td, $J=7.78, 1.53$ Hz, 1 H) 8.69 (d, $J=3.97$ Hz, 1 H)。

第5部分：胺

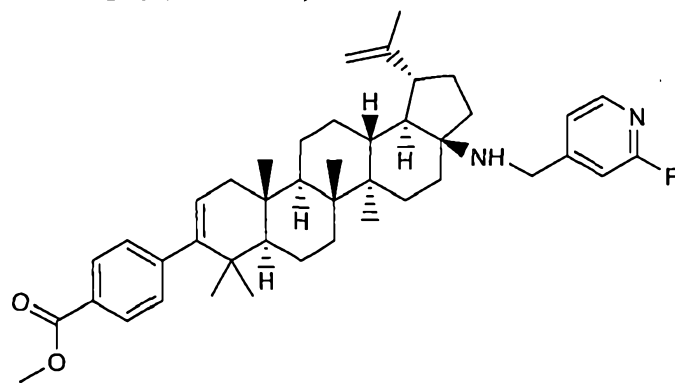
實例 132

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟吡啶-4-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



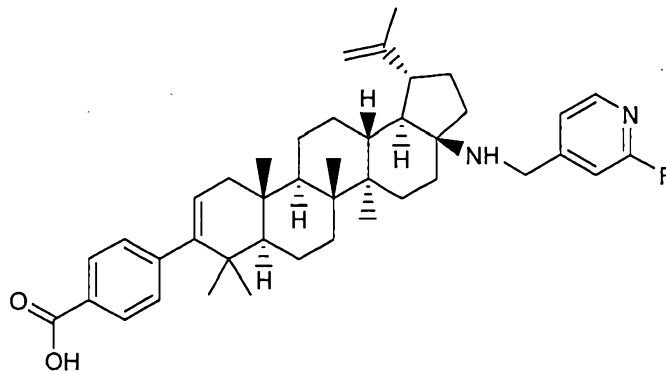
步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟吡啶-4-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (318 mg, 0.548 mmol) 於 DCE (10 mL) 中之溶液中添加冰乙酸 (0.314 mL, 5.48 mmol)、乙酸钠 (67.4 mg, 0.822 mmol)、2-氟吡啶-4-甲醛 (206 mg, 1.644 mmol) 及 4 Å 分子篩。將反應混合物加

熱至 65°C 後維持 18 小時。向反應混合物中添加三乙鹽氧基硼氫化鈉 (581 mg, 2.74 mmol) 且將所得混合物加熱至 65°C 後維持 7.5 小時，接著混合物在室溫下攪置 48 小時。用 DCM (50 mL) 稀釋反應物，且用飽和 NaHCO₃ (20 mL) 洗滌。用 DCM (2×25 mL) 萃取水層。所合併之有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將所得暗棕色殘餘物溶解於 THF (3 mL) 及 MeOH (0.6 mL) 中，過濾並藉由逆相製備型 HPLC 使用 HPLC 方法 3 加以純化，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟吡啶-4-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽 (218.4 mg, 0.285 mmol, 52.0% 產率)。LCMS: m/e 653.4 (M+H)⁺, 2.69 min (方法 6)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟吡啶-4-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



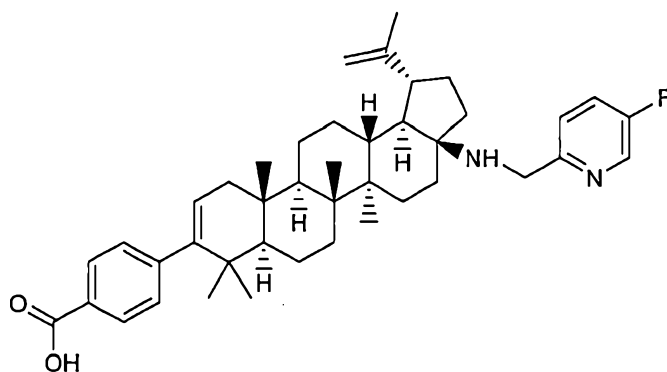
向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

((2-氟吡啶-4-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茚-9-基)苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽(77.7 mg, 0.101 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加0.753 M LiOH·H₂O水溶液(0.539 mL, 0.405 mmol)。將反應混合物加熱至75℃。4小時後，濃縮反應混合物。將粗殘餘物溶解於THF(1.5 mL)及MeOH(200 μL)中，過濾並藉由逆相製備型HPLC使用HPLC方法3加以純化，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟吡啶-4-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茚-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(30.6 mg, 0.037 mmol, 36.1%產率)。LCMS: m/e 637.7 (M-H)⁻, 3.12 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ=8.24 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 5.29 (dd, J=1.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.17 (br. s., 2 H), 2.78-2.69 (m, 1 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 2.09-2.01 (m, 2 H), 1.98 (dd, J=3.1, 11.9 Hz, 1 H), 1.96-1.88 (m, 1 H), 1.83-1.76 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.70-1.64 (m, 1 H), 1.63-1.40 (m, 10 H), 1.39-1.31 (m, 1 H), 1.31-1.23 (m, 2 H), 1.13 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。¹³C NMR (1:1 CDCl₃:MeOD) δ ppm 15.3, 16.6, 17.4, 19.5, 20.6, 21.8, 22.2, 26.1, 27.6, 29.0, 29.5, 30.2, 33.9, 34.6,

37.2, 38.2, 38.4, 41.8, 42.8, 43.1, 45.7, 47.2, 49.7, 49.9, 50.3, 50.5, 53.9, 78.8, 123.1, 123.2, 124.9, 129.3, 129.7, 131.0, 147.4, 149.7, 164.0, 166.0, 170.1。

實例 133

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((5-氟吡啶-2-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

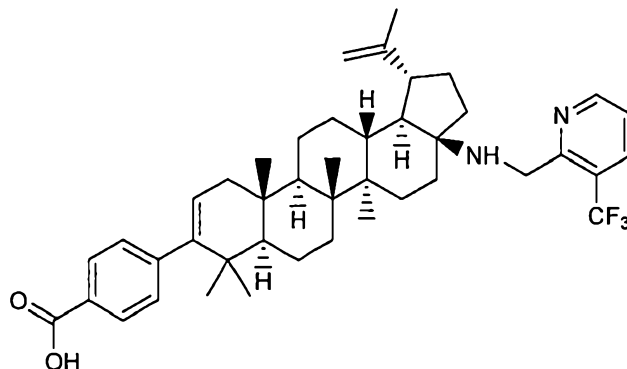


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟吡啶-4-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率 47%)，例外為在步驟 1 中使用 5-氟-2-甲醯吡啶代替 2-氟吡啶-4-甲醛。LCMS: m/e 639.5 ($M+H$)⁺, 3.33 min (方法 6)。¹H NMR (500

MHz, 1:1 $CDCl_3$:MeOD) δ =8.46 (d, J =2.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, J =8.2 Hz, 2 H), 7.68 (dt, J =2.7, 8.2 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J =4.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.21 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 5.31 (dd, J =1.7, 6.3 Hz, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.49 (d, J =15.3 Hz, 1 H), 4.32 (d, J =15.0 Hz, 1 H), 2.78 (dt, J =5.3, 10.9 Hz, 1 H), 2.22-2.06 (m, 5 H), 1.96 (dt, J =3.4, 12.2 Hz, 1 H), 1.89-1.82 (m, 1 H), 1.80 (d, J =10.7 Hz, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.74-1.66 (m, 2 H), 1.64-1.54 (m, 4 H), 1.53-1.47 (m, 2 H), 1.46-1.42 (m, 1 H), 1.41-1.37 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.29 (dd, J =3.8, 9.9 Hz, 1 H), 1.24 (dd, J =4.1, 13.0 Hz, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

實例 134

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

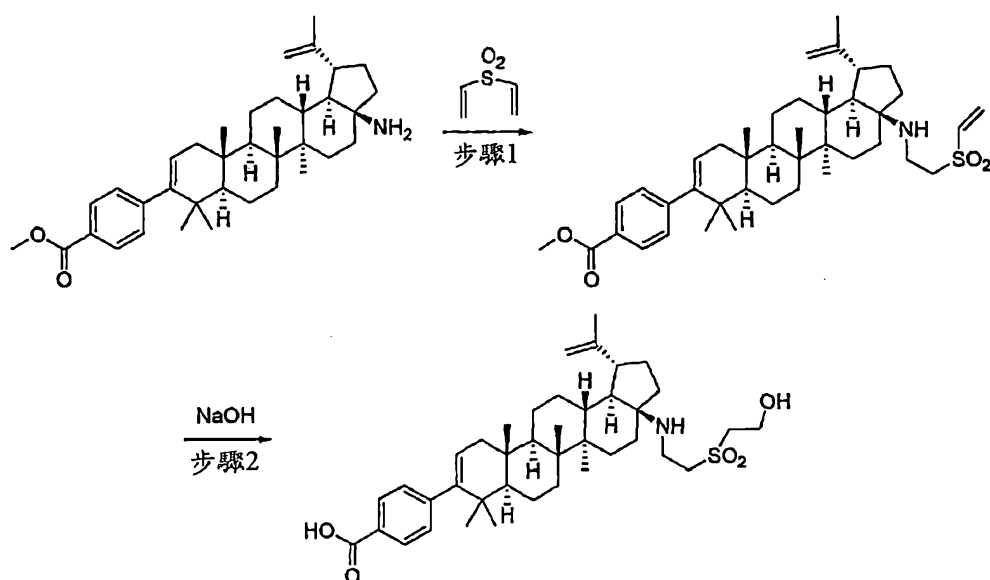


標題化合物係按照與關於製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟吡

啖-4-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相同之程序，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備(產率42%)，例外為在步驟1中使用3-三氟甲基吡啖-2-甲醛代替2-氟吡啖-4-甲醛。LCMS: m/e 689.6 ($M+H$)⁺, 4.12 min (方法6)。¹H NMR (500 MHz, 1:1 *CDCl*₃:*MeOD*) δ =8.83 (d, J =4.3 Hz, 1 H), 8.28 (d, J =7.9 Hz, 1 H), 7.93 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 7.72 (dd, J =5.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J =8.5 Hz, 2 H), 5.31 (dd, J =1.5, 6.1 Hz, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.44 (d, J =16.2 Hz, 1 H), 2.80 (dt, J =5.5, 11.0 Hz, 1 H), 2.25-2.10 (m, 5 H), 2.02 (dt, J =3.5, 12.1 Hz, 1 H), 1.92-1.79 (m, 2 H), 1.78 (s, 3 H), 1.76-1.68 (m, 3 H), 1.64-1.54 (m, 4 H), 1.52-1.43 (m, 3 H), 1.40 (br. s., 1 H), 1.36 (s, 3 H), 1.32-1.22 (m, 2 H), 1.16-1.13 (m, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。

實例 135

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羥乙基磺醯基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(乙烯基磺醯基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯

在 100℃ 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯 (30 mg, 0.055 mmol)、TEA (0.023 mL, 0.165 mmol) 及 乙烯基磺醯基 乙烯 (19.5 mg, 0.165 mmol) 於 EtOH (1 mL) 中之混合物加熱 3 小時。用水淬滅反應混合物，用 DCM (3×2 mL) 萃取。合併有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得棕色油狀標題化合物 (25 mg, 68%)。LCMS: m/e 662.42 ($M+H$)⁺, 3.45 min (方法 10)。

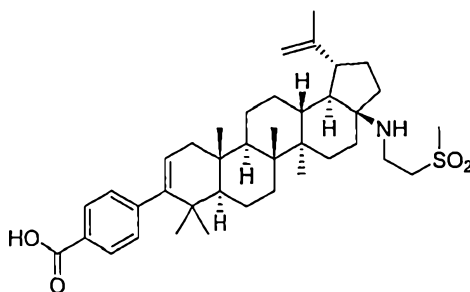
步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羥乙基磺醯基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-

(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

在 78°C 下，將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(乙烯基磺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (25 mg, 0.038 mmol) 及氫氧化鈉 (0.189 mL, 0.189 mmol) 於二噁烷 (1 mL) 中之混合物加熱 3 小時。過濾反應混合物並藉由製備型 HPLC 純化澄清溶液，獲得白色固體狀標題化合物 (14 mg, 53%)。LCMS: m/e 666.39 ($M+H$)⁺, 2.48 min (方法 10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 *d*₄) δ ppm 8.03 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 5.37 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.31-4.01 (m, 3 H), 3.93-3.74 (m, 3 H), 3.68-3.41 (m, 2 H), 3.06-2.73 (m, 1 H), 2.48-1.26 (m, 22 H), 1.76 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 136

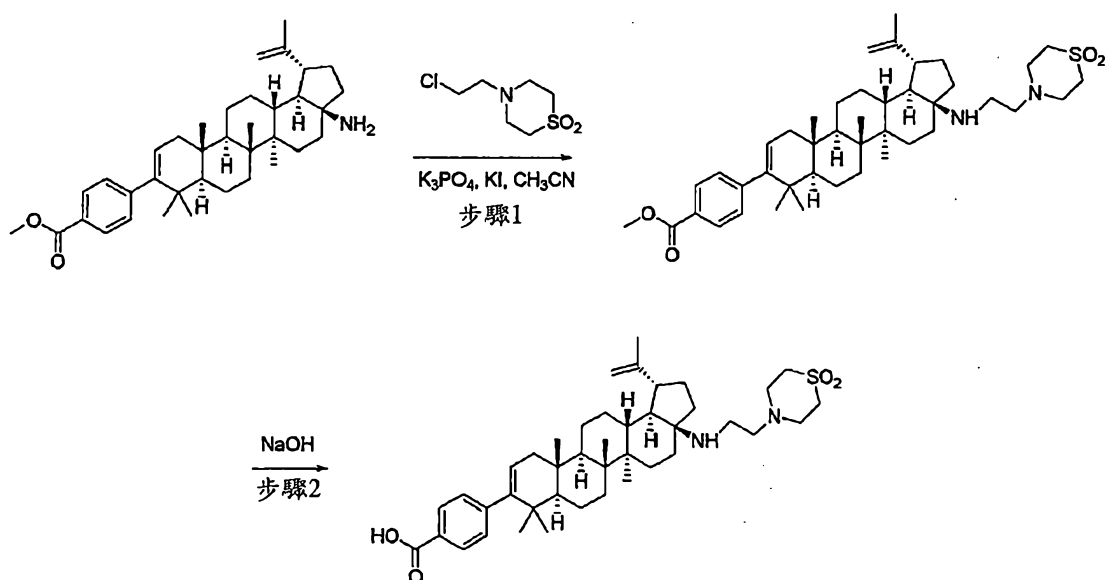
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(甲基磺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羥乙基磺醯基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用甲基磺醯基乙烯代替乙基磺醯基乙烯來製備。分離得到白色固體狀產物(6 mg, 39%)。LCMS: m/e 636.37 ($M+H$)⁺, 2.53 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 5.44-5.33 (m, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.17-4.00 (m, 1 H), 3.93-3.69 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 3.00-2.85 (m, 1 H), 2.40-1.26 (m, 22 H), 1.77 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 137

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯

將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒎-9-基)苯甲酸甲酯(600 mg, 1.10 mmol)、4-(2-氯乙基)硫代嗎啉1,1-二氧化物(600 mg, 2.56 mmol)(如 WO 2002045652中所述而製備)、無水磷酸鉀(3.00 g, 14.1 mmol)及碘化鉀(10 mg, 0.060 mmol)於乙腈(50 mL)中之混合物置於150 mL AceGlass可再密封壓力容器中。用氮氣覆蓋白色懸浮液。密封容器且升溫至115℃至125℃後維持48小時。粗反應物經短矽膠床過濾且用乙酸乙酯洗滌。真空濃縮濾液，且用乙酸乙酯及己烷(0至50%)溶離、藉由矽膠層析法加以純化，得到無色發泡體狀標題化合物(566

mg, 73%)。 ^1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷- d) δ 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.31 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.22-2.99 (m, 9H), 2.79-2.55 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.99-1.02 (m, 20H), 1.72 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s., 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.95 (s., 3H)。 LCMS: m/e 705.51 ($M+H$) $^+$, 3.01 min (方法10)。

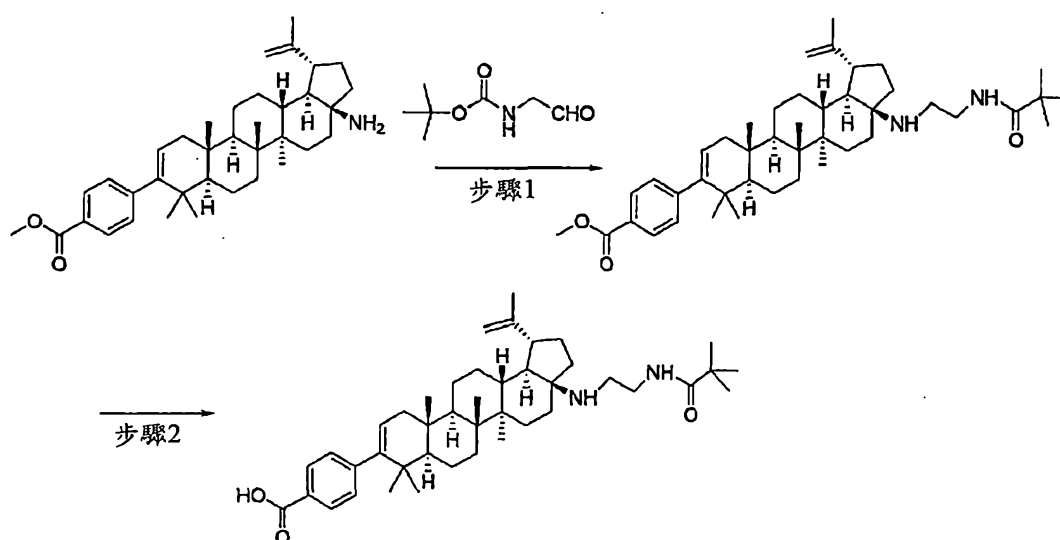
步驟2. 製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-苯甲酸

在 78°C 下，將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (500 mg, 0.709 mmol) 及 10 N 氫氧化鈉水溶液 (1.42 mL, 14.2 mmol) 於二噁烷 (10 mL) 中之混合物加熱3小時。過濾反應物並藉由製備型 HPLC 純化所得澄清溶液，獲得白色固體狀標題化合物 (200 mg, 39%)。 LCMS: m/e 691.59 ($M+H$) $^+$, 2.53 min (方法10)。 ^1H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 5.45-5.34 (m, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 3.55-3.40 (m, 1 H), 3.39-3.22 (m, 6 H), 3.22-3.11 (m, 4 H), 3.11-3.03 (m, 1 H), 3.04-2.94 (m, 1

H), 2.36-1.18 (m, 22 H), 1.76 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 138

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(第三丁氧基羰基氨基)乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(第三丁氧基羰基氨基)乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (1.00 g, 1.84 mmol) 於 DCE (5 mL) 中之溶液中添加 2-側氧基乙基氨基甲酸第三丁

酯 (1.17 g, 7.36 mmol) 及四異丙氧基鈦 (0.700 mL, 2.39 mmol)。攪拌反應混合物 1 小時，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.17 g, 5.52 mmol)。攪拌反應混合物 18 小時。用碳酸氫鈉淬滅反應混合物且用 DCM (3×40 mL) 萃取。所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用乙酸乙酯及己烷 (20% 至 100%) 作為溶離劑、藉由矽膠層析法純化殘餘物，獲得淺黃色油狀標題化合物 (900 mg, 71%)。LCMS: m/e 688.24 ($M+H$)⁺, 2.51 min (方法 11)。

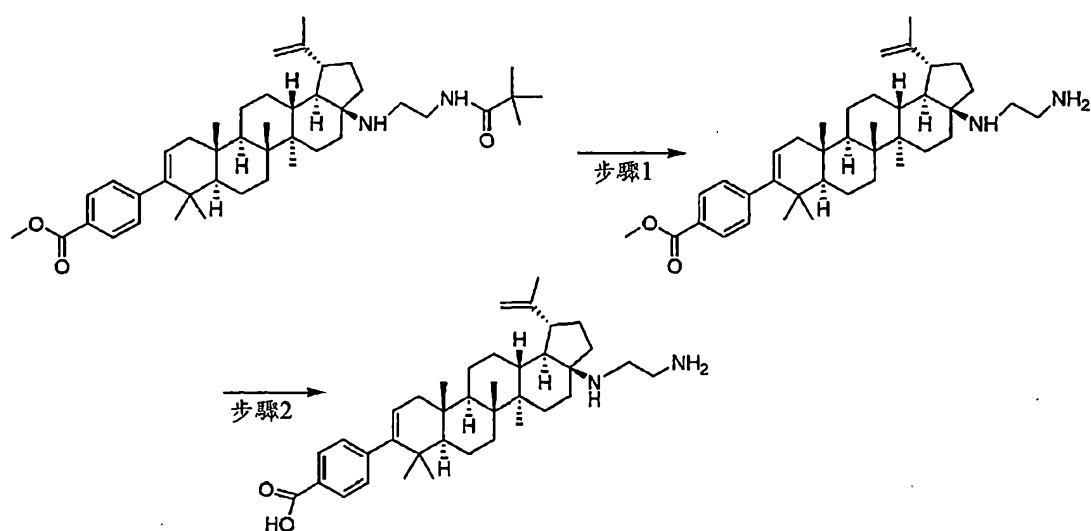
步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羥乙基磺醯基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之水解法，使用 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (10 mg, 0.015 mmol) 作為起始物質來製備。分離得到呈白色固體狀標題化合物 (4 mg, 39%)。LCMS: m/e 673.45 ($M+H$)⁺, 2.65 min (方法 10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 *d*₄) δ ppm 8.04 (d,

$J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H), 5.51-5.32 (m, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.82-3.53 (m, 1 H), 3.53-3.24 (m, 3 H), 3.04-2.83 (m, 1 H), 2.37-1.15 (m, 22 H), 1.77 (s, 3 H), 1.53-1.49 (m, 9 H), 1.27 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 139

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-氨基乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-氨基乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(第三丁氧基羰基氨基)乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(900 mg, 1.310 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加HCl(4 M, 於二噁烷中)(4.26 mL, 17.03 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物, 獲得棕色固體狀標題化合物(769 mg, 100%)。LCMS: m/e 588.08 ($M+H$)⁺, 2.44 min (方法11)。

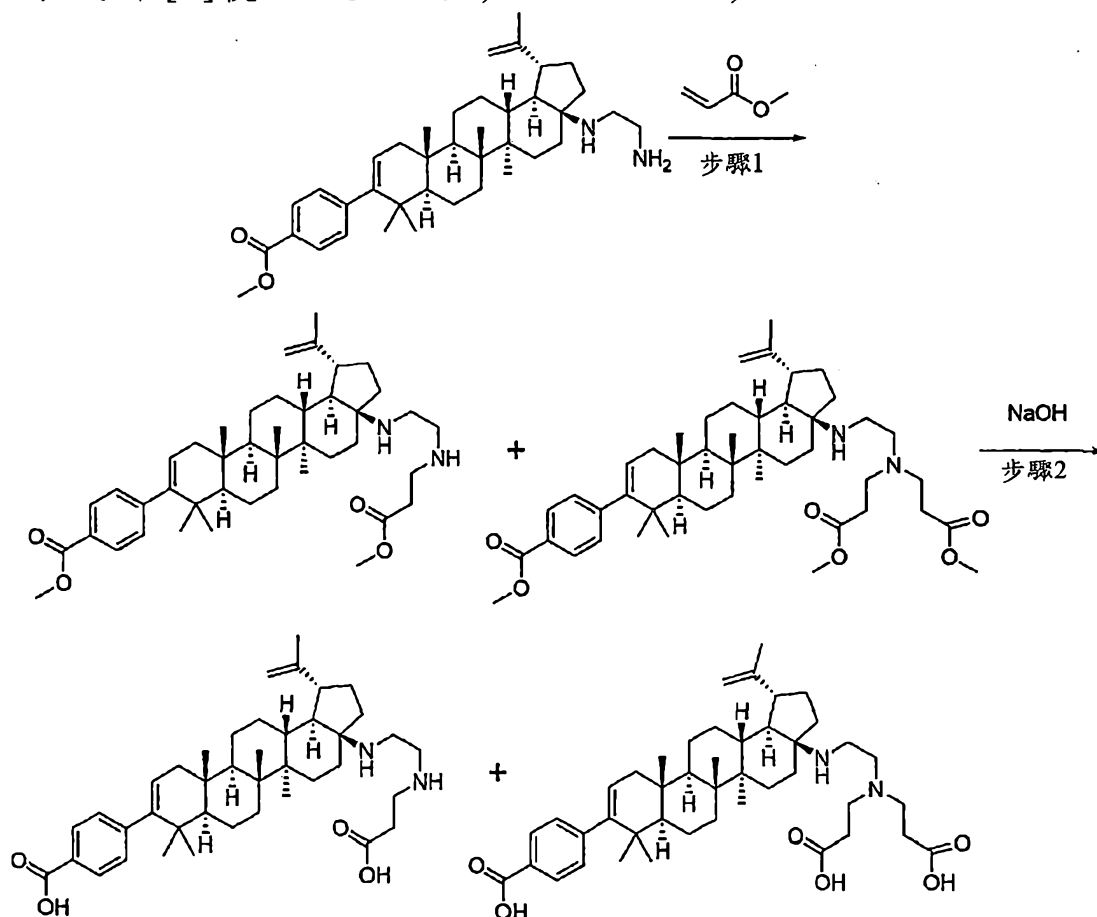
步驟2. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-胺基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

標題化合物係按照上文關於合成4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羥乙基磺醯基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之水解法, 使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-胺基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(4 mg, 0.006 mmol)作為起始物質來製備。分離得到呈白色固體狀標題化合物(2.4 mg, 67%)。LCMS: m/e 573.2 ($M+H$)⁺, 2.39 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.03 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 5.37 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 3.80-3.68 (m, 3 H), 3.68-3.59 (m, 1 H), 2.97-2.80 (m, 1 H), 2.38-1.21 (m, 22 H),

1.78 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 140 及 141

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羧乙基氨基)乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸及 3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-羧基苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基氨基)乙基氮二基)二丙酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3-甲氧基-3-側氧基丙基氨基)乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-

五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯及3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基胺基)乙基氮二基)二丙酸二甲酯

將丙烯酸甲酯(9.97 mg, 0.116 mmol)添加至4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-胺基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(34 mg, 0.058 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中,且在室溫下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物,獲得兩種標題化合物之棕色油狀混合物(20 mg, 51%)。LCMS: m/e 673.47 ($M+H$)⁺, 2.96 min及759.51 ($M+H$)⁺, 3.43 min (方法10)。該混合物不經進一步純化即轉入下一步驟。

步驟2. 酯水解

在78℃下,用氫氧化鈉(0.297 mL, 0.297 mmol)將來自上文之酯(20 mg)於二噁烷(1 mL)中之混合物處理3小時。過濾反應混合物且藉由製備型HPLC加以純化,獲得以下兩種化合物:

實例140

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羧乙基胺基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

白色固體 (16 mg, 經2個步驟之產率為43%)。LCMS: m/e 645.44 ($M+H$)⁺, 2.37 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 5.37 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.77-3.59 (m, 2 H), 3.45 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 2.90 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 2.87-2.72 (m, 1 H), 2.42-1.22 (m, 22 H), 1.78 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例141

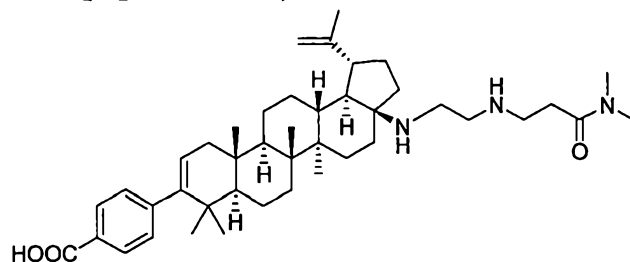
3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-羧基苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基胺基)乙基氮二基)二丙酸

白色固體 (5.7 mg, 經2個步驟之產率為57%)。LCMS: m/e 717.51 ($M+H$)⁺, 2.25 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 5.36 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 3.83-3.66 (m, 4 H), 3.51 (t, $J=6.3$ Hz, 4 H), 2.93 (t, $J=6.9$ Hz, 4 H), 2.88-2.74 (m, 1 H), 2.42-1.22 (m, 22 H), 1.78 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H)。

實例142

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基胺基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五

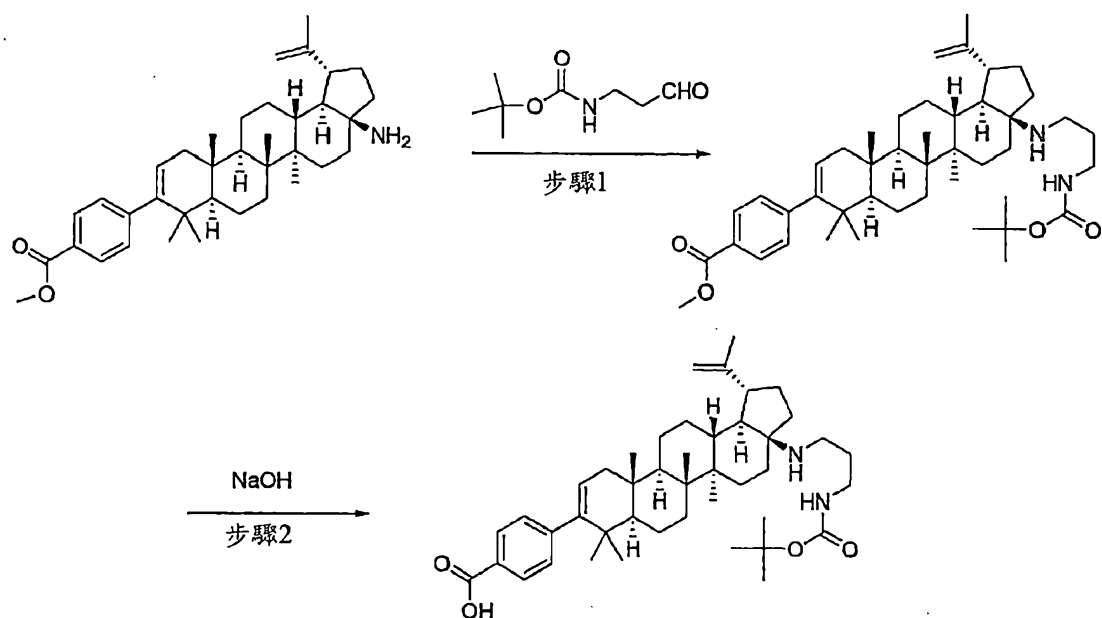
甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羧乙基氨基)乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在第一步中使用 *N,N*-二甲基丙烯醯胺作為邁克爾受體試劑來製備。分離得到呈白色固體狀產物 (9 mg, 50%)。LCMS: m/e 672.47 ($M+H$)⁺, 2.33 min (方法 2)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 *d*₄) δ ppm 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 5.37 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 3.86-3.59 (m, 4 H), 3.51-3.37 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.95 (t, $J=5.6$ Hz, 2 H), 2.90-2.76 (m, 1 H), 2.37-1.22 (m, 22 H), 1.78 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 142

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(第三丁氧基羰基氨基)丙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟1. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(第三丁氧基羰基氨基)丙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

將乙酸(0.013 mL, 0.221 mmol)及3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯(38.2 mg, 0.221 mmol)添加至4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(40 mg, 0.074 mmol)於EtOH(1 mL)及二噁烷(1.0 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物2小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(78 mg, 0.368 mmol)且在20℃下攪拌反應混合物2小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)淬滅反應物，用0.1 N HCl(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌且用DCM(3×5 mL)萃取。合併所有萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得淺黃色油狀標題化

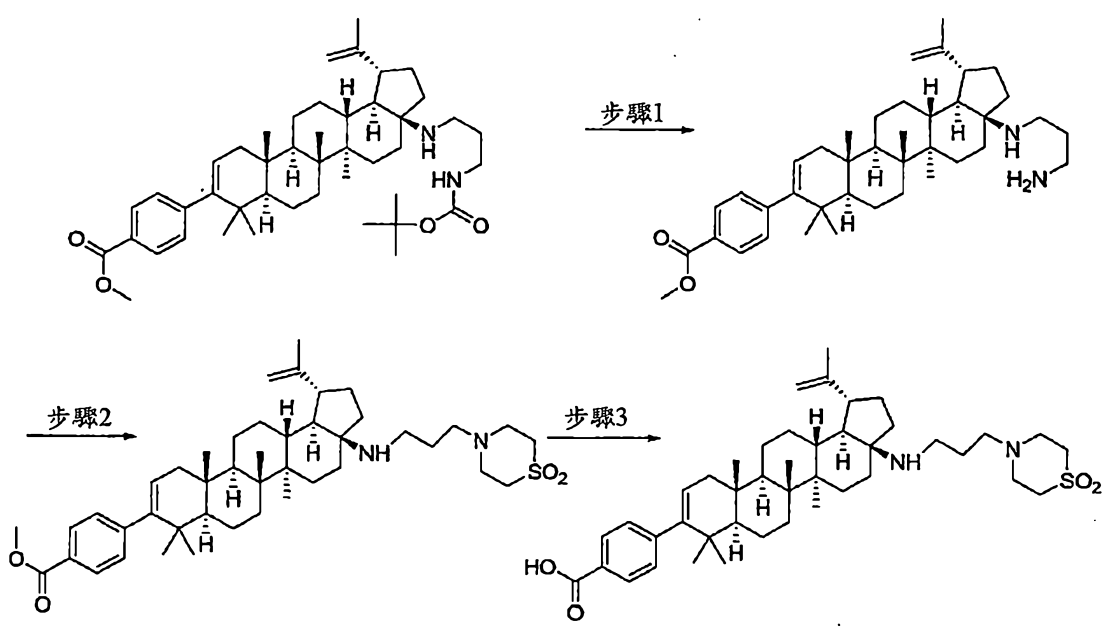
合物 (28 mg, 54%)。LCMS: m/e 701.51 ($M+H$)⁺, 4.0 min (方法 10)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(第三丁氧基羰基胺基)丙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-羥乙基磺醯基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之水解法，使用 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(第三丁氧基羰基胺基)丙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (5 mg, 0.007 mmol) 作為起始物質來製備。分離得到呈白色固體狀標題化合物 (3 mg, 58%)。LCMS: m/e 687.54 ($M+H$)⁺, 2.69 min (方法 10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 5.37 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 3.38-3.17 (m, 4 H), 3.04-2.86 (m, 1 H), 2.36-1.17 (m, 24 H), 1.77 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H), 1.25 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 144

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-
[[3-(1,1- 二 氧 離 子 基 -4- 硫 代 嗎 啶 基) 丙 基] 胺 基]-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -
5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(1- 甲 基 乙 烯 基)-1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-
基]- 苯 甲 酸 。



步 驟 1. 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-
3a-(3- 胺 基 丙 基 胺 基)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2-
基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十
八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯

將 4.0 M HCl 之 二 噁 烷 溶 液 (32.8 μ l, 0.131 mmol) 添 加 至
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(第
三 丁 氧 基 羰 基 胺 基) 丙 基 胺 基)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -
1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯 (23 mg, 0.033
mmol) 於 二 噁 烷 (1 mL) 中 之 溶 液 中 , 且 在 室 溫 下 攪 拌 混 合

物6小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得棕色油狀標題化合物(15 mg，76%)。LCMS: m/e 601.48 ($M+H$)⁺, 2.88 min (方法10)。

步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

將乙烯基磺醯基乙烯(5.90 mg，0.050 mmol)及三乙胺(6.96 μ l，0.050 mmol)添加至4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-胺基丙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(15 mg，0.025 mmol)於EtOH(1 mL)中之混合物中。將反應混合物加熱至100°C後維持3小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得棕色固體狀所要產物(15 mg，76%)。LCMS: m/e 719.46 ($M+H$)⁺, 3.68 min (方法10)。

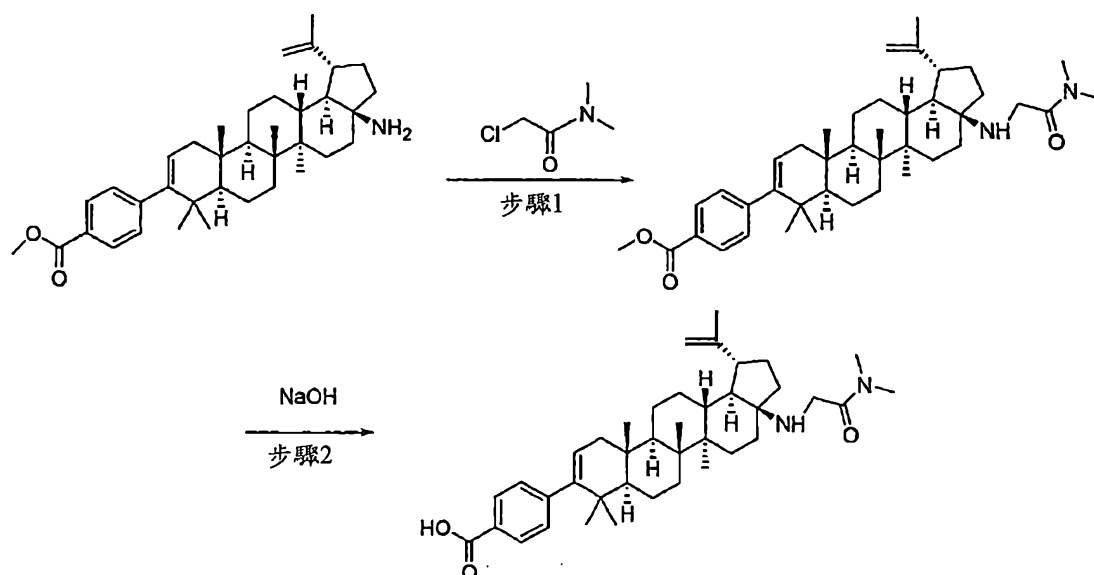
步驟3. 製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-苯甲酸

在78°C下，將4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸(15 mg, 0.021 mmol)及1 N氫氧化鈉(0.104 mL, 0.104 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物加熱3小時。藉由製備型HPLC純化反應混合物, 獲得白色固體狀標題化合物(9 mg, 58%)。LCMS: m/e 705.49 ($M+H$)⁺, 2.60 min (方法10)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 7.99 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 5.33 (d, $J=4.77$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 3.87 (br. s., 4 H), 3.56 (d, $J=4.27$ Hz, 4 H), 3.51-3.40 (m, 2 H), 3.39-3.22 (m, 2 H), 2.86-2.69 (m, 1 H), 2.57-2.34 (m, 2 H), 2.27-1.18 (m, 22 H), 1.72 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)。

實例 145

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

在 120°C 下，在密封管中將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (50 mg, 0.092 mmol)、2-氯-N,N-二甲基乙醯胺 (33.5 mg, 0.276 mmol)、磷酸鉀 (78 mg, 0.368 mmol) 及碘化鉀 (36.6 mg, 0.221 mmol) 於乙腈 (1 mL) 中之混合物加熱 3 小時。用蒸餾水 (5 mL) 淬滅反應混合物，且用 DCM (3×5 mL) 萃取。所合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得淺黃色固體狀標題化合物 (30 mg, 52%)。LCMS: m/e 629.51 (M+H)⁺, 3.03 min (方法 10)。該產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

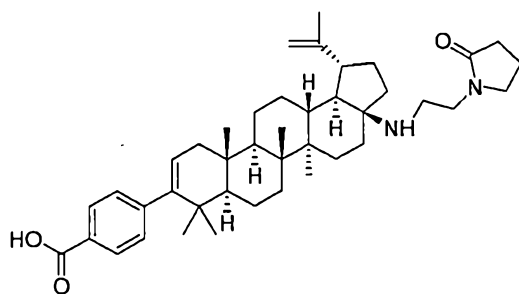
步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

在 78°C 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (30 mg, 0.048 mmol) 及 1 N 氫氧化鈉水溶液 (0.048 mL, 0.048 mmol) 於二

噁烷(1 mL)中之混合物加熱3小時。過濾反應混合物並藉由製備型HPLC純化澄清溶液，獲得白色固體狀標題化合物(9.5 mg, 31%)。LCMS: m/e 615.56 ($M+H$)⁺, 2.52 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 5.38 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.52 (d, $J=16.17$ Hz, 1 H), 4.04 (d, $J=16.17$ Hz, 1 H), 3.08 (d, $J=10.99$ Hz, 6 H), 3.01-2.86 (m, 1 H), 2.37-1.22 (m, 22 H), 1.79 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 146

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

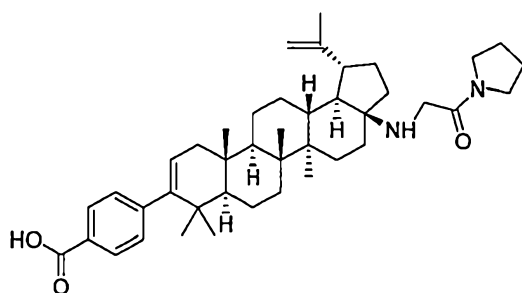


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1

中使用 1-(2-氯乙基)吡咯啉-2-酮作為烷基化試劑來製備。分離得到呈白色固體狀產物 (19 mg, 62%)。LCMS: m/e 641.57 ($M+H$)⁺, 2.58 min (方法 10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H), 5.37 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 3.89-3.73 (m, 2 H), 3.72-3.56 (m, 3 H), 3.55-3.45 (m, 1 H), 2.93-2.80 (m, 1 H), 2.57 (td, $J=8.24, 3.97$ Hz, 2 H), 2.34-1.19 (m, 24 H), 1.78 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 147

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-側氧基-2-(吡咯啉-1-基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

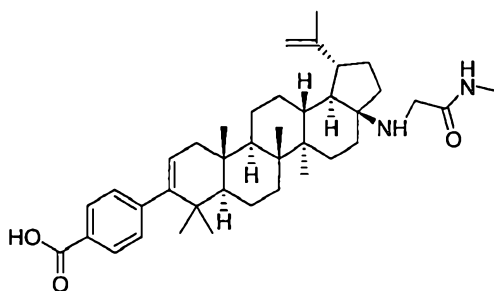


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 1 中使用 2-氯-1-(吡咯啉-1-基)乙酮作為烷基化試劑來製備。

分離得到呈白色固體狀產物 (19 mg, 46%)。LCMS: m/e 641.46 ($M+H$)⁺, 2.55 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 5.38 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.43 (d, $J=16.48$ Hz, 1 H), 3.99 (d, $J=16.17$ Hz, 1 H), 3.73-3.42 (m, 4 H), 3.15-2.86 (m, 1 H), 2.41-1.19 (m, 26 H), 1.79 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例 148

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

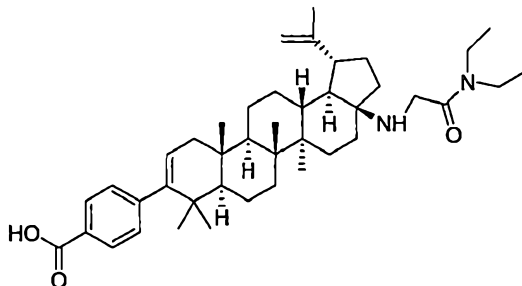


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用2-氯-N-甲基乙醯胺作為烷基化試劑來製備。分離得到呈白色固體狀產物 (41 mg, 80%)。LCMS: m/e 601.45

(M+H)⁺, 2.31 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸d₄) δ ppm 8.04 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 5.38 (d, *J*=4.58 Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.24 (d, *J*=15.56 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.08-2.74 (m, 1 H), 2.31-1.30 (m, 22 H), 1.78 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H)。

實例 149

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二乙基氨基)-2-側氧基乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

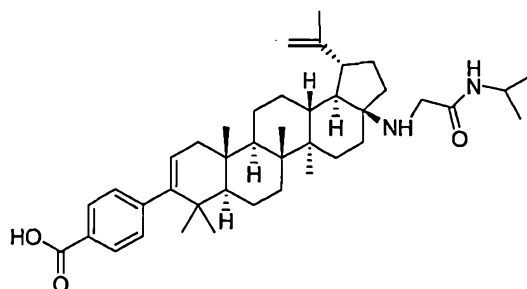


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基氨基)-2-側氧基乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 1 中使用 2-氯-N,N-二乙基乙醯胺作為烷基化試劑來製備。分離得到呈白色固體狀產物 (20 mg, 39%)。LCMS: m/e

643.50 (M+H)⁺, 2.35 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.99 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 5.31 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.58-3.21 (m, 6 H), 2.82-2.69 (m, 1 H), 2.22-1.02 (m, 28 H), 1.72 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.95 (s, 6 H)。

實例 150

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(異丙基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

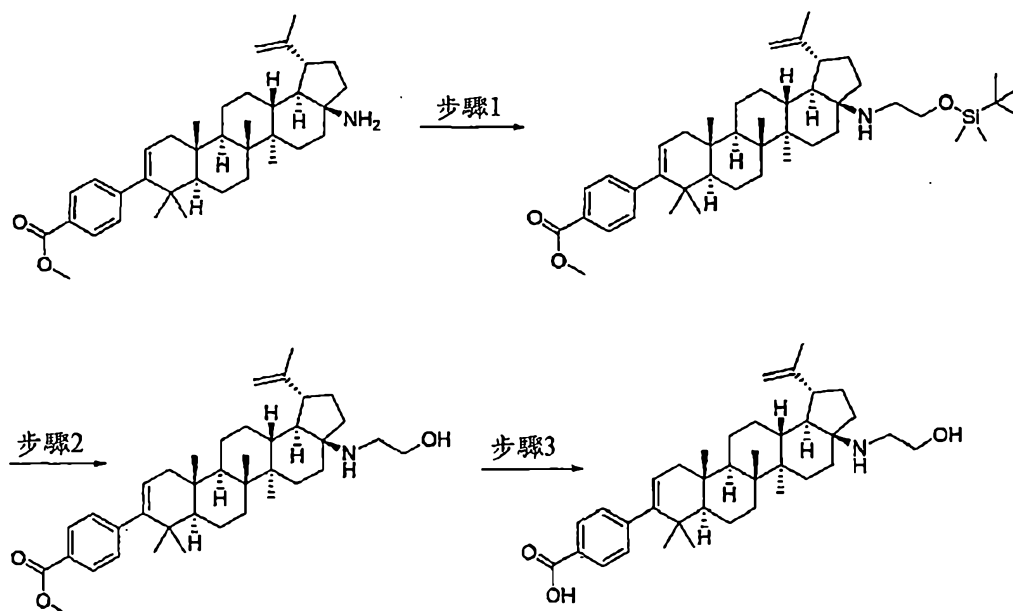


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用 2-氯-N-異丙基乙醯胺作為烷基化試劑來製備。分離得到呈白色固體狀產物 (50 mg, 81%)。LCMS: *m/e* 629.46 (M+H)⁺, 2.60 min (方法10)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸*d*₄) δ

ppm 7.99 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H), 5.34 (d, $J=4.77$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.15 (d, $J=15.31$ Hz, 1 H), 4.06 (dt, $J=13.11, 6.62$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J=15.31$ Hz, 1 H), 3.07-2.77 (m, 1 H), 2.41-1.26 (m, 22 H), 1.74 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.16 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.10 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

實例 151

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-羥基乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(300 mg, 0.552 mmol)於 DCE(4 mL)中之溶液中添加(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙醛(131 mL, 0.690 mmol)及異丙醇鈦(IV)(0.202 mL, 0.690 mmol)。在室溫下攪拌混合物45分鐘，且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(234 mg, 1.103 mmol)。在室溫下攪拌混合物23小時，且再添加0.1 mL (第三丁基二甲基矽烷氧基)乙醛及150 mg三乙醯氧基硼氫化鈉。在室溫下再攪拌混合物22小時，接著用15 mL飽和NaHCO₃稀釋且用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥所合併之有機層，藉由過濾移除乾燥劑，並在減壓下濃縮濾液。使殘餘物吸附至矽膠，且藉由急驟層析法使用0至10% EtOAc/己烷梯度加以純化。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮，獲得透明黃色膜狀標題化合物(0.211 g, 0.301 mmol, 54.5%產率)。產物不再經純化即用於下一步驟。LCMS: m/e 702.7 (M+H)⁺, 2.35 min (方法2)。

步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-羥基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲

基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.211 g, 0.301 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加TBAF(1 M, 於THF中)(0.601 mL, 0.601 mmol)。在室溫下攪拌混合物2.75小時, 接著用水(10 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥所合併之有機層, 藉由過濾移除乾燥劑, 並在減壓下濃縮濾液。使殘餘物吸附至矽膠, 且藉由急驟層析法使用0至25% EtOAc/己烷梯度加以純化。分離得到呈無色膜狀標題化合物(93.4 mg, 0.159 mmol, 52.9%產率)。LCMS: m/e 588.6 (M+H)⁺, 1.98 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 7.91 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.27 (d, J=4.58 Hz, 1 H), 4.70 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.54-3.64 (m, 2 H), 2.52-2.69 (m, 3 H), 2.09 (dd, J=17.09, 6.41 Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.93-2.05 (m, 21 H), 0.91 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H)。

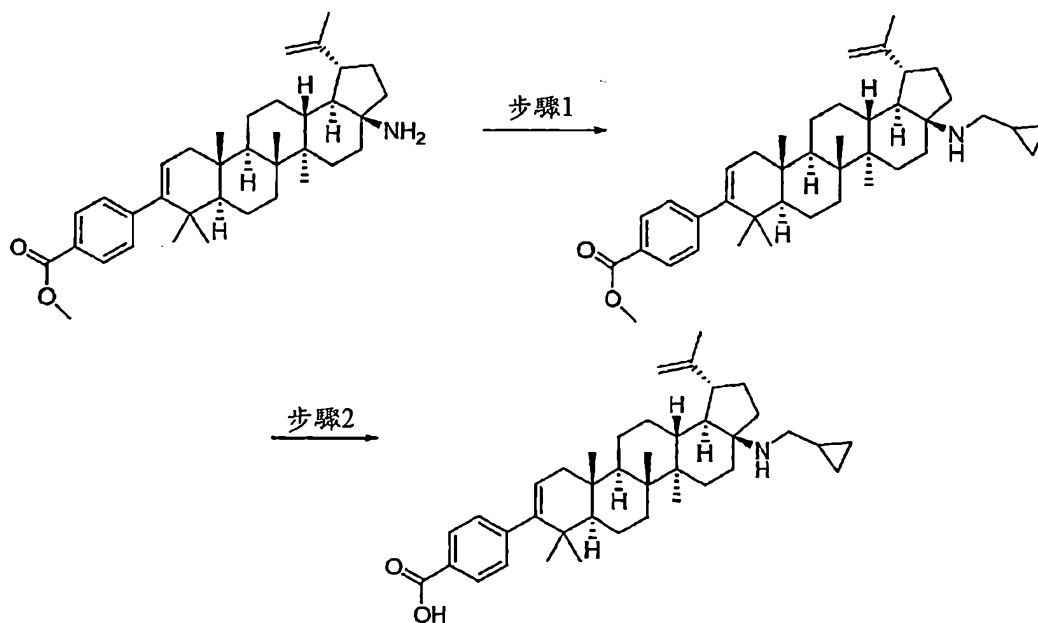
步驟3. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-羥基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-羥基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(35 mg, 0.060 mmol)於

二噁烷(1 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.298 mL, 0.298 mmol)。將混合物加熱至85°C後維持15小時，接著冷卻至室溫。用MeOH稀釋混合物藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮，獲得白色固體狀標題化合物(25 mg, 0.041 mmol, 69.5%產率)。LCMS: m/e 574.5 ($M+H$)⁺, 1.69 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.30 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.37 (1 H, d, $J=4.6$ Hz), 4.86 (1 H, s), 4.75 (1 H, s), 3.95-4.11 (2 H, m), 3.25-3.43 (2 H, m), 2.90-2.98 (1 H, m), 1.77 (3 H, s), 1.21 (3 H, s), 1.14 (3 H, s), 1.09 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 0.97-2.32 (22 H, m)。

實例 152

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(環丙基甲基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(環丙基甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.022 g, 0.040 mmol)於 DCE(0.25 mL)中之溶液中添加環丙烷甲醛(2.84 mg, 0.040 mmol)及異丙醇鈦(IV)(0.015 mL, 0.051 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.017 g, 0.081 mmol)。將混合物攪拌 16.75 小時後，用 3 mL 水稀釋混合物且經矽藻土墊過濾，接著用二氯甲烷(3×4 mL)萃取。用 Na₂SO₄ 乾燥所合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑，且在減壓下濃縮濾液，獲得透明膜狀標題化合物(0.024 g, 0.040 mmol, 99% 產率)。粗產物不再經純化即用於下一步驟。LCMS: m/e 598.6 (M+H)⁺, 2.13 min (方法 2)。

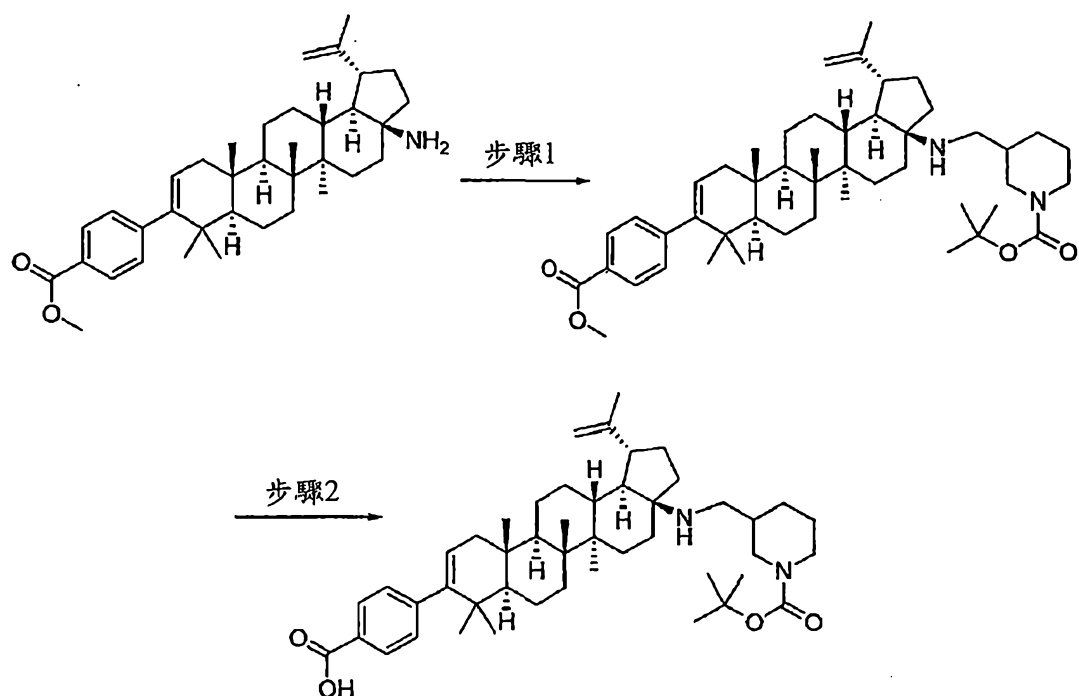
步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(環丙基甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(環丙基甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯(0.024 g, 0.040 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之混濁混合物中添加NaOH(1 N)(0.5 mL, 0.5 mmol)。將混合物加熱至65°C。2小時後，將混合物冷卻至室溫且在室溫下攪拌隔夜。混合物經玻璃棉塞過濾，且藉由製備型HPLC加以純化，得到白色膜狀標題化合物(0.007 g, 10.79 μ mol, 26.9%產率)。LCMS: m/e 584.6 (M+H)⁺, 1.83 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.00 (2 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.21 (2 H, d, $J=8.0$ Hz), 5.31 (1 H, d, $J=5.0$ Hz), 4.75 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 4.61 (1 H, s), 2.76 (1 H, td, $J=10.9, 5.6$ Hz), 2.62 (1 H, dd, $J=11.2, 6.1$ Hz), 2.23 (1 H, dd, $J=11.5, 7.8$ Hz), 1.97-2.16 (3 H, m), 1.82-1.95 (2 H, m), 1.70 (3 H, s), 1.16 (3 H, s), 1.01 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 0.96 (3 H, s), 0.95 (3 H, s), 0.80-1.77 (19 H, m), 0.48-0.58 (2 H, m), 0.09-0.24 (2 H, m)。

實例 153

製備 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。



步驟 1. 製備 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (30 mg, 0.055 mmol) 於 DCE (0.5 mL) 中之溶液中添加 3-甲醯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (14.71 mg, 0.069 mmol) 及 異丙醇鈦 (IV) (0.020 mL, 0.069 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (23.38 mg, 0.110 mmol)。將混合物攪拌 16.5 小時後，用 3 mL 飽和 NaHCO_3 稀釋混合物且用二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取。用 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層。藉由過濾移除

乾燥劑且在減壓下濃縮濾液。使殘餘物吸附至矽膠，且藉由矽膠急驟層析法使用0至10% EtOAc/己烷梯度及Thomson 12 g矽膠管柱加以純化。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮，得到灰白色膜狀標題化合物(29 mg, 0.039 mmol, 70.9%產率)。產物不再經純化即用於下一步驟。LCMS: m/e 741.7 ($M+H$)⁺, 3.76 min (方法2)。

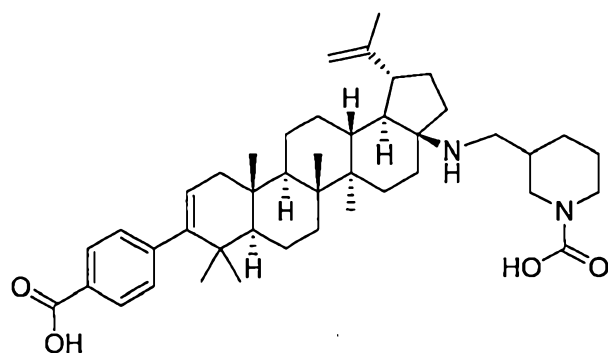
步驟2. 製備3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.029 g, 0.039 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.196 mL, 0.196 mmol)。加熱混合物至85°C隔夜。加熱混合物22小時後，使其冷卻至室溫，用MeOH稀釋，且藉由製備型HPLC加以純化，得到透明無色膜狀標題化合物(24 mg, 0.031 mmol, 80%產率)。LCMS: m/e 727.7 ($M+H$)⁺, 2.00 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.98 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.21 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 5.29 (1 H, d, $J=5.5$ Hz), 4.70 (1 H, br. s.), 4.58 (1 H, br. s.), 3.83-4.22 (4 H, m), 2.46-2.85 (4 H, m), 2.29

(2 H, br. s.), 1.68 (3 H, s), 1.47 (9 H, d, $J=4.6$ Hz), 1.10 (3 H, d, $J=7.9$ Hz), 0.98 (6 H, br. s.), 0.93 (3 H, s), 0.92 (3 H, s), 0.77-2.15 (25 H, m)。

實例 154

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(哌啶-3-基甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

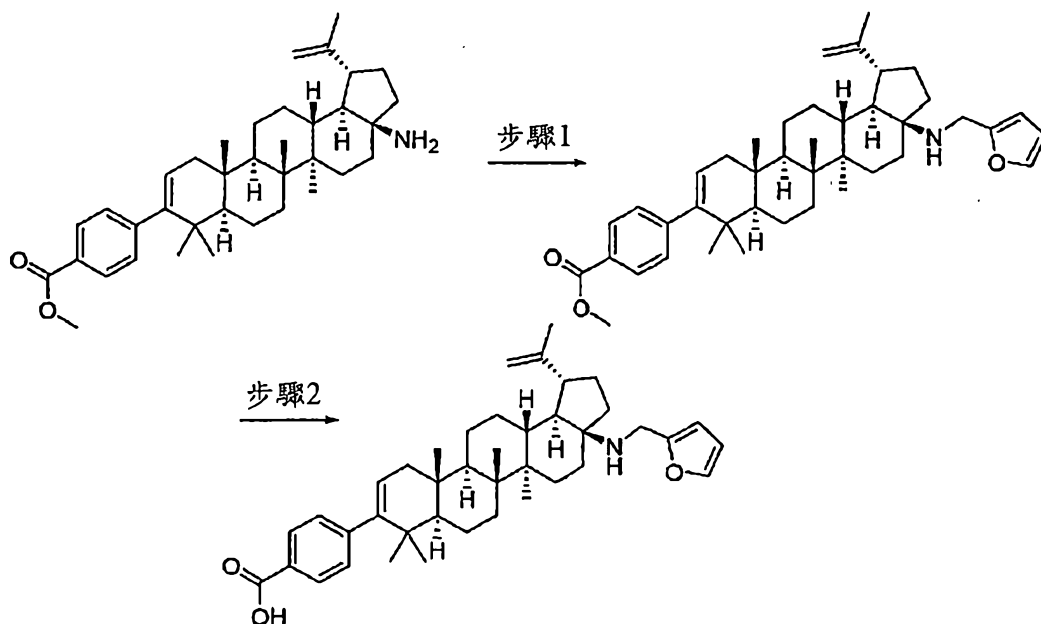


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸 (0.019 g, 0.026 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液中添加 TFA (0.25 mL, 3.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1.75 小時。接著，在減壓下濃縮混合物且藉由製備型 HPLC 加以純化，獲得白色固體狀標題化合物 (14.2 mg, 0.021 mmol, 81% 產率)。LCMS: m/e 627.6 ($M+H$)⁺, 1.50 min (方法 2)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.30 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 5.37 (1 H, s), 4.85 (1 H, d, $J=5.5$ Hz), 4.75 (1 H, s), 2.98-3.83 (6 H, m), 2.82-2.91 (1 H, m), 2.57-2.72 (1 H, m),

0.85-2.33 (44 H, m)。

實例 155

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(呋喃-2-基甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(呋喃-2-基甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (30 mg, 0.055 mmol) 於 DCE (0.5 mL) 中之溶液中添加糠醛 (5.71 μ L, 0.069 mmol) 及異丙醇鈦 (IV) (0.020 mL, 0.069 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時且添加三乙鹽氧基硼氫化鈉 (23.38 mg, 0.110

mmol)。在室溫下將混合物攪拌16小時後，再添加5 μ L糠醛以及0.025 g三乙醯氧基硼氫化鈉。在室溫下將混合物攪拌隔夜後，藉由通過矽膠塞且用0至25% EtOAc/己烷洗滌加以純化。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮，獲得淡黃色膜狀標題化合物(31 mg, 0.050 mmol, 90%產率)。產物不再經純化即用於下一步驟。LCMS: m/e 625.6 ($M+H$)⁺, 3.08 min (方法2)。

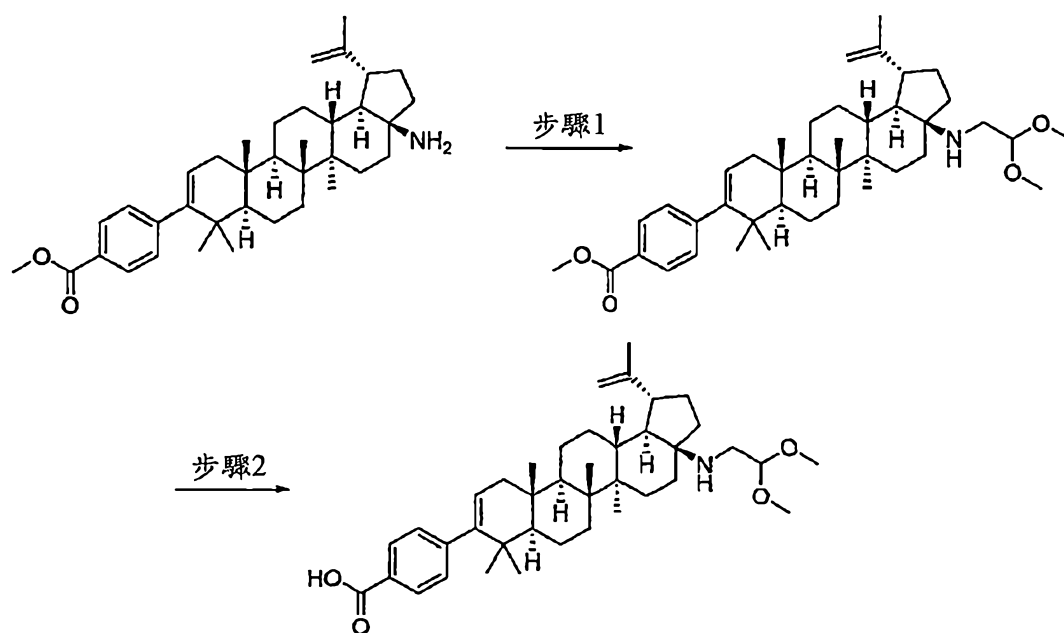
步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(呋喃-2-基甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(呋喃-2-基甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(31 mg, 0.050 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(0.248 mL, 0.248 mmol)。將混合物加熱至85℃後維持22小時，接著冷卻至室溫。藉由製備型HPLC純化粗產物。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮，得到透明膜狀標題化合物(19.3 mg, 0.030 mmol, 60.5%產率)。LCMS: m/e 610.69 ($M+H$)⁺, 2.35 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.00 (d, $J=7.78$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=7.78$ Hz, 2 H), 6.33 (dd, $J=3.14, 1.88$ Hz, 1 H), 6.21 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H), 5.53 (br. s., 1 H), 5.29-5.34

(m, 1 H), 4.72 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 2.64 (td, $J=10.85, 5.40$ Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.10-1.15 (m, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.97-2.18 (m, 22 H), 0.96 (s, 6 H)。

實例 156

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.9 g, 1.551 mmol)於DCM(體積: 15 mL)中之溶液中添加乙二醛1,1-二甲縮醛溶液(45%, 於MTBE中)(0.498 mL, 1.939 mmol)、乙酸(0.178 mL, 3.10 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.493 g, 2.326 mmol)。在室溫下攪拌混合物。攪拌4小時後, 再添加0.5 mL乙二醛1,1-二甲縮醛溶液(45%, 於MTBE中)以及0.5 g三乙醯氧基硼氫化鈉。總共攪拌7小時後, 用25 mL飽和NaHCO₃稀釋混合物且用二氯甲烷(3×25 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥所合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑且在減壓下濃縮濾液。使殘餘物吸附於矽膠且藉由急驟層析法使用0至10% EtOAc/己烷梯度加以純化, 獲得白色發泡體狀標題化合物(0.67 g, 1.060 mmol, 68.4%產率)。LCMS: m/e 632.75 (M+H)⁺, 2.45 min (方法11)。

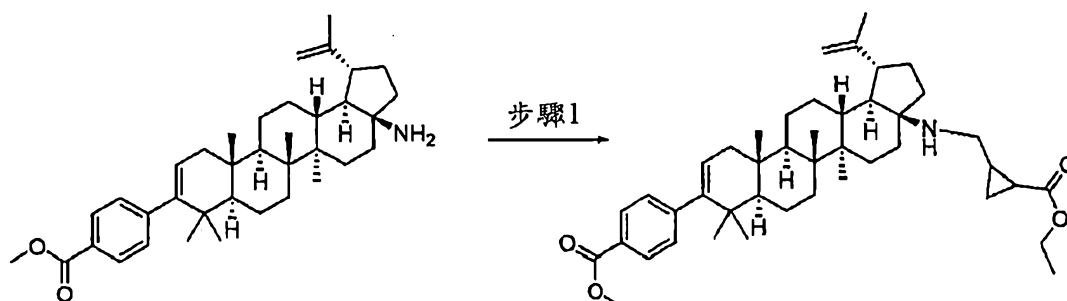
步驟2. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

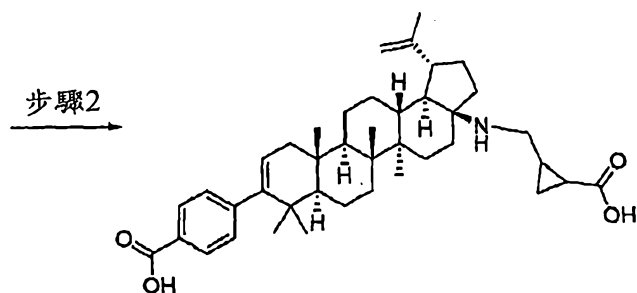
向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2,2-二甲氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.025 g, 0.040 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.198 mL, 0.198 mmol)。將混合物加熱至85°C。加熱6小時後, 將混合物冷卻至室溫, 用MeOH稀釋反應混合物

且藉由製備型 HPLC 加以純化。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮，獲得透明膜狀標題化合物 (17 mg, 0.026 mmol, 66.1% 產率)。LCMS: m/e 618.8 ($M+H$)⁺, 2.28 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.99 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H), 5.28 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H), 5.12 (br. s., 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.53 (t, $J=5.49$ Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 2.64-2.74 (m, 2 H), 2.60 (dd, $J=11.44, 6.56$ Hz, 1 H), 1.97-2.13 (m, 2 H), 1.86-1.95 (m, 2 H), 1.81 (dd, $J=12.51, 8.24$ Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.97 (br. s., 3 H), 0.95-1.72 (m, 17 H), 0.93 (br. s., 6 H)。

實例 157

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羧基環丙基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸





步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(乙氧基羰基)環丙基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (30 mg, 0.055 mmol) 於 DCE (0.5 mL) 中之溶液中添加 2-甲醯基-1-環丙烷甲酸乙酯 (9.13 mL, 0.069 mmol) 及異丙醇鈦(IV) (0.020 mL, 0.069 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (23.38 mg, 0.110 mmol)。攪拌混合物 16.25 小時後，再添加 2-甲醯基-1-環丙烷甲酸乙酯 (9.13 mL, 0.069 mmol) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (23.38 mg, 0.110 mmol) 且在室溫下再攪拌混合物 24 小時。將反應混合物直接裝載於矽膠管柱上，且藉由急驟層析法使用 0 至 25% EtOAc/己烷梯度加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(乙氧基羰基)環丙基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(33 mg, 0.049 mmol, 89%產率)。LCMS: m/e 670.8 ($M+H$)⁺, 2.47 min (方法11)。

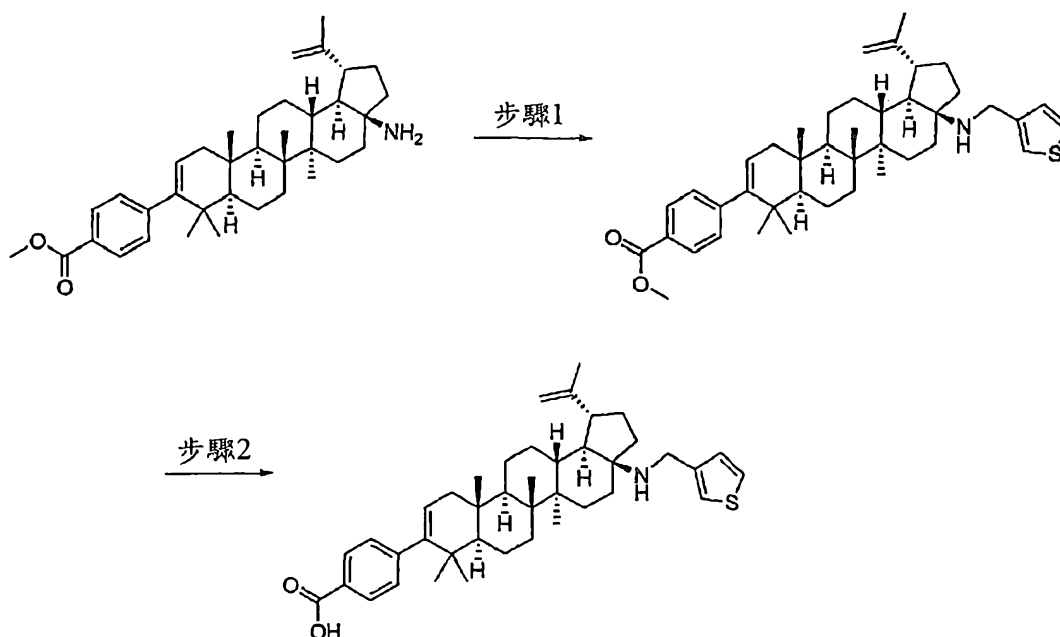
步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羧基環丙基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(乙氧基羰基)環丙基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(33 mg, 0.049 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加 NaOH(1 N)(0.246 mL, 0.246 mmol)。加熱混合物至 85°C 後維持 22 小時, 接著冷卻至室溫。再向混合物中添加 0.25 mL 1 N NaOH 且再將其加熱至 85°C。將混合物攪拌一個週末之後, 藉由製備型 HPLC 純化反應混合物。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮。¹H NMR 仍顯示存在雜質, 因此第二次藉由製備型 HPLC 純化混合物。合併含有產物之溶離份並在減壓下濃縮, 獲得白色固體狀標題化合物(8.3 mg, 0.012 mmol, 24.15%產率)。LCMS: m/e 628.6 ($M+H$)⁺, 1.66 min (方法2)。

實例 158

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(噻吩-3-基甲基胺基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(噻吩-3-基甲基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (30 mg, 0.055 mmol) 於 DCE (0.5 mL) 中之溶液中添加 3-噻吩甲醛 (7.73 mg, 0.069 mmol) 及異丙醇鈦(IV) (0.020 mL, 0.069 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (23.38 mg, 0.110 mmol)。在室溫下攪拌混合物 18 小時。將反應混合物直接裝載於矽膠管柱上，且藉由急驟層析法使用 0 至 25%

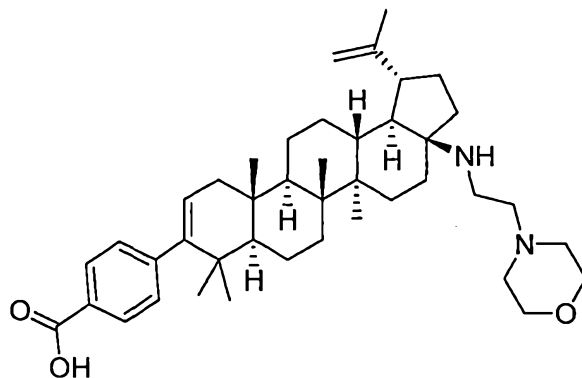
EtOAc/己烷梯度加以純化。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮，獲得標題化合物(32 mg, 0.05 mmol, 91% 產率)。LCMS: m/e 640.6 ($M+H$)⁺, 2.13 min (方法2)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(噻吩-3-基甲基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(噻吩-3-基甲基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(32 mg, 0.050 mmol)於噁烷(1 mL)中之溶液中添加 NaOH(1 N)(0.250 mL, 0.250 mmol)。加熱混合物至 85°C 後維持 15 小時。冷卻混合物至室溫且藉由製備型 HPLC 加以純化，獲得白色固體狀標題化合物(18 mg, 0.027 mmol, 53.5% 產率)。LCMS: m/e 626.5 ($M+H$)⁺, 1.82 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.00 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.30 (1 H, dd, $J=4.8, 3.0$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 7.12 (1 H, dd, $J=5.0, 1.0$ Hz), 5.30-5.34 (1 H, m), 4.72 (1 H, d, $J=1.8$ Hz), 4.61 (1 H, s), 2.61 (1 H, td, $J=10.7, 5.4$ Hz), 1.89-2.17 (5 H, m), 1.77-1.88 (1 H, m), 1.72 (3 H, s), 1.14 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 0.94-1.74 (18 H, m), 0.96 (6 H, s)。

實例 159

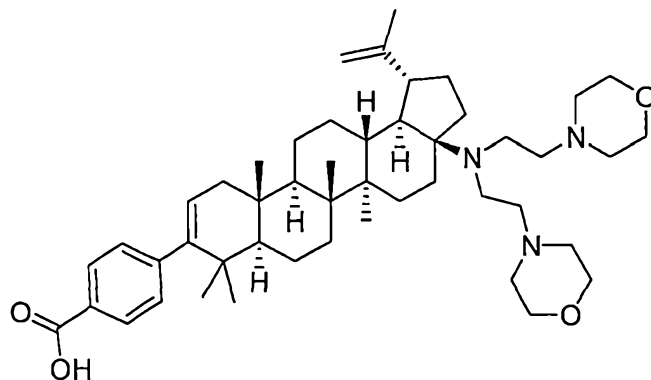
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用 4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽作為烷基化劑來製備。分離得到白色固體狀產物 (65 mg, 49.4%)。LCMS: m/e 643.6 (MH^+), 2.35 min (方法 13)。 1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.95 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.24 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 5.31 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 3.82-3.99 (m, 4 H), 3.37-3.58 (m, 4 H), 3.21 (d, $J=4.5$ Hz, 2 H), 3.19 (br. s., 2 H), 2.67-2.86 (m, 1 H), 2.02-2.26 (m, 5 H), 1.83-1.90 (m, 1 H), 1.64-1.81 (m, 8 H), 1.45-1.64 (m, 7 H), 1.34-1.45 (m, 2 H), 1.27-1.34 (m, 1 H), 1.15-1.27 (m, 4 H), 1.12 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)。

實例 160

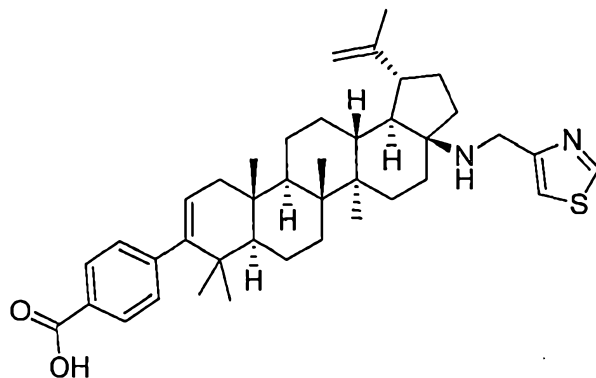
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(雙(2-嗎啉基乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



標題化合物係在製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸期間以副產物形式獲得。分離得到白色固體狀產物(20 mg, 12.2%)。LCMS: m/e 756.7 (MH^+), 2.41 min (方法13)。 1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.95 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.24 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 5.32 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.19 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 4.02-4.14 (m, 6 H), 3.88 (t, $J=4.4$ Hz, 4 H), 3.70-3.84 (m, 4 H), 3.57 (br. s., 2 H), 3.42-3.51 (m, 2 H), 2.96-3.19 (m, 4 H), 2.79 (br. s., 1 H), 2.01-2.26 (m, 5 H), 1.87-1.96 (m, 1 H), 1.68-1.82 (m, 6 H), 1.46-1.68 (m, 8 H), 1.26-1.45 (m, 4 H), 1.17-1.26 (m, 4 H), 1.13 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

實例 161

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(噻唑-4-基甲基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

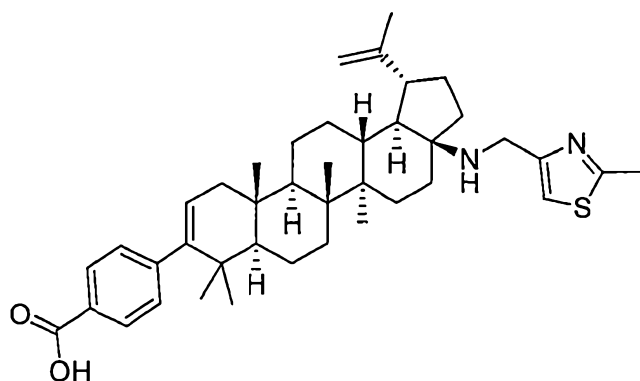


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 1 中使用 4-(氯甲基)噻唑作為烷基化劑來製備。MS: m/e 627.5 ($M+H$)⁺, 1.56 min (方法 12)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 0.95 (s, 3 H) 0.96 (s, 3 H) 1.01 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.72 (s, 3 H) 0.89-1.83 (m, 16 H) 1.84-2.05 (m, 3 H) 2.07-2.22 (m, 1 H) 2.13 (dd, $J=17.07$, 6.53 Hz, 1 H) 2.22-2.32 (m, 1 H) 2.33-2.49 (m, 1 H) 4.24 (d, $J=14.05$ Hz, 1 H) 4.70 (s, 1 H) 4.72 (d, $J=13.55$ Hz, 1 H) 4.81 (s, 1 H) 5.31 (dd, $J=6.02$, 1.51 Hz, 1 H) 7.24 (d,

$J=8.28$ Hz, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 8.00 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 8.83 (s, 1 H)。

實例 162

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-甲基噻唑-4-基)甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

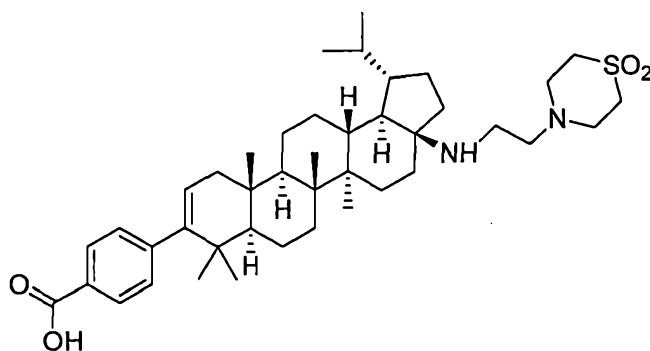


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 1 中使用 4-(氯甲基)-2-甲基噻唑鹽酸鹽作為烷基化劑來製備。MS: m/e 641.5 ($M+H$)⁺, 1.56 min (方法 12)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 0.96 (s, 3 H) 0.97 (s, 3 H) 1.02 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.71 (s, 3 H) 0.88-1.83 (m, 16 H) 1.89-2.04 (m, 3 H) 2.08-2.21 (m, 1 H) 2.14 (dd, $J=17.19, 6.15$ Hz, 1 H) 2.22-2.30 (m, 1 H) 2.33-2.45

(m, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 4.09 (d, $J=13.05$ Hz, 1 H) 4.64 (d, $J=12.80$ Hz, 1 H) 4.69 (s, 1 H) 4.80 (s, 1 H) 5.32 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 8.00 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H)。

實例 163

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

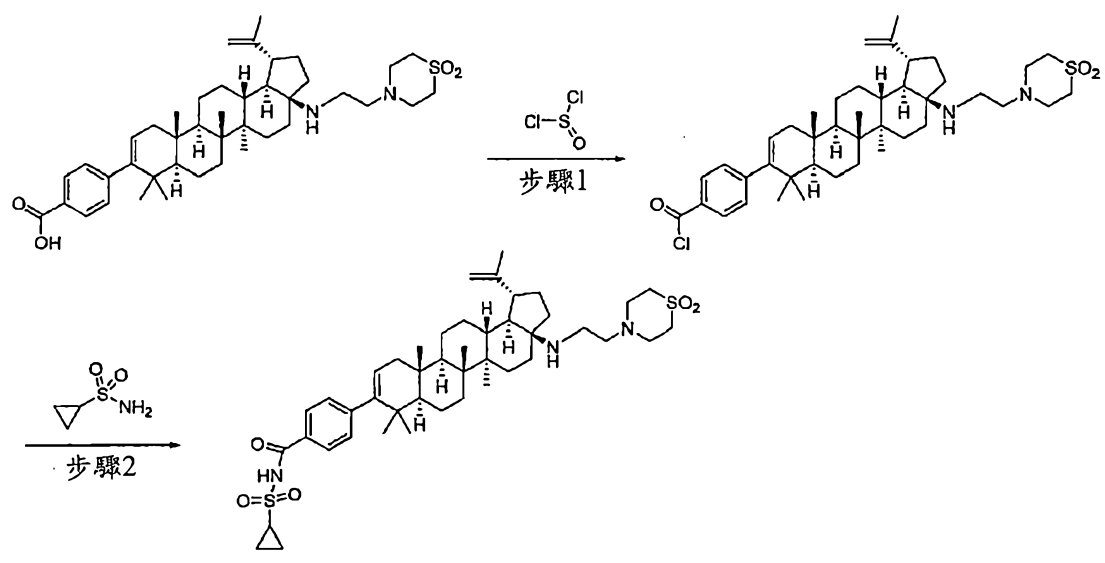


將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸(100 mg, 0.145 mmol)及 10% Pd/C(90 mg, 0.087 mmol)於甲醇(5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)中之混合物裝載於PARR振盪反應器上且在室溫下在 40 psi下用氫氣處理25小時。反應混合物經矽藻土墊過濾以移除催化劑。藉由HPLC純化濾液，獲得白色固體狀標題化合物(5.6 mg, 28%)。LCMS: m/e 693.46 ($M+H$)⁺, 2.46 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 5.39 (d,

$J=4.6$ Hz, 1 H), 3.50-3.36 (m, 1 H), 3.36-3.21 (m, 6 H), 3.21-2.98 (m, 5 H), 2.31-1.29 (m, 24 H), 1.29 (s, 3 H), 1.13 (s, 6 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H)。

實例 164

製備 *N*-(環丙基磺醯基)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]萘-9-基)苯甲醯胺。



步驟 1. 製備 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]萘-9-基)苯甲醯氯

使 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]萘-9-基)苯甲酸 (200 mg, 0.289 mmol)

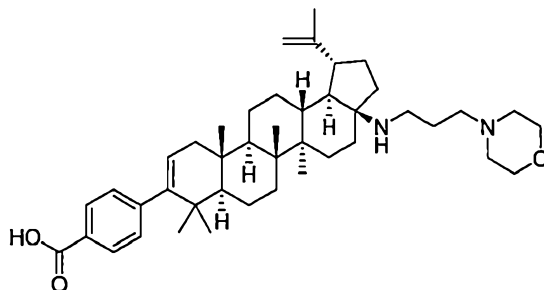
及亞硫醯氯(0.211 mL, 2.89 mmol)於二氯乙烷(5 mL)中之混合物回流30小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得白色固體狀標題化合物(150 mg, 73%)。LCMS: m/e 705.46 ($M\text{-Cl+OMe+H}$)⁺, 3.0 min (方法10)。

步驟2. 製備*N*-(環丙基磺醯基)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]萘-9-基)苯甲醯胺

在室溫下將4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]萘-9-基)苯甲醯氯(30 mg, 0.042 mmol)、環丙烷磺醯胺(6.15 mg, 0.051 mmol)、休尼格氏鹼(0.022 mL, 0.127 mmol)及DMAP(2.58 mg, 0.021 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物攪拌16小時。藉由製備型HPLC純化粗反應混合物，獲得白色固體狀標題化合物(4 mg, 11%)。LCMS: m/e 794.53 ($M+H$)⁺, 2.44 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 5.38 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 3.56-3.39 (m, 1 H), 3.38-3.21 (m, 7 H), 3.21-3.11 (m, 3 H), 3.11-3.03 (m, 2 H), 3.01-2.89 (m, 1 H), 2.41-1.16 (m, 26 H), 1.76 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H)。

實例165

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -3a-(3- 嗎 啉 基 丙 基 胺 基)-1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸

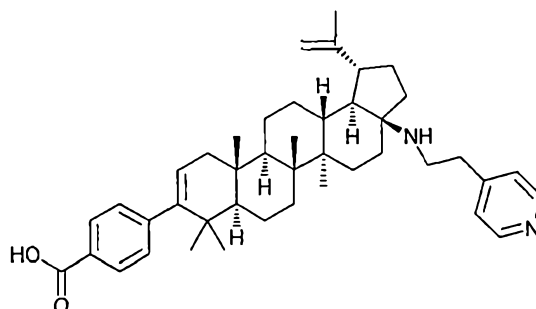


標 題 化 合 物 係 按 照 上 文 關 於 合 成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二 甲 基 胺 基)-2-側 氧 基 乙 基 胺 基)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 所 述 之 方 法，在 步 驟 1 中 使 用 4-(3- 氯 丙 基) 嗎 啉 鹽 酸 鹽 作 為 烷 基 化 試 劑 來 製 備。分 離 得 到 白 色 固 體 狀 產 物 (60 mg, 48.1%)。LCMS: m/e 657.55 (M+H)⁺, 2.24 min (方法 13)。¹H NMR (400 MHz, 甲 醇 -d₄) δ 7.95 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.30-3.04 (m, 8H), 2.85-2.66 (m, 1H), 2.46-2.24 (m, 2H), 2.24-1.85 (m, 7H), 1.82-1.65 (m, 7H), 1.65-1.45 (m, 7H), 1.45-1.26 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

實 例 166

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-

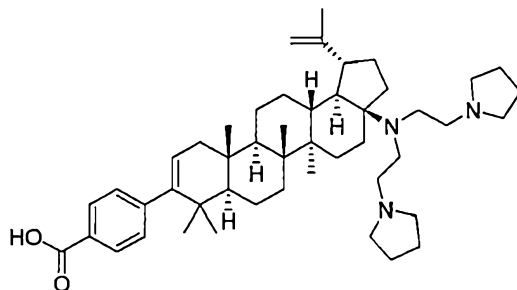
五 甲 基 -1-(丙 -1-烯 -2-基)-3a-((2-(吡 啶 -4-基)乙 基)胺 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八
氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸



標 題 化 合 物 係 按 照 上 文 關 於 合 成 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二 甲
基 胺 基)-2-側 氧 基 乙 基 胺 基)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1-
烯 -2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 所 述 之 方 法，在 步 驟 1
中 使 用 4-(2-氯 乙 基)吡 啶 作 為 烷 基 化 試 劑 來 製 備。分 離 得
到 灰 白 色 固 體 狀 產 物 (10 mg, 2.9%)。LCMS: m/e 635.40
(M+H)⁺, 2.31 min (方法 13)。¹H NMR (400 MHz, 甲 醇 -d₄)
δ 8.83 (d, J=5.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.95 (d,
J=8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J=4.5 Hz,
1H), 4.90 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.57-3.46 (m, 4H), 2.86-
2.75 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 5H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.79
(s, 3H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.66-1.49 (m, 7H), 1.45-1.23
(m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s,
3H), 0.98 (s, 3H)。

實 例 167

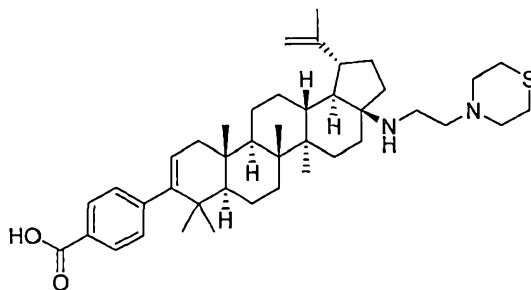
製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(雙(2-(吡咯啉-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標 題 化 合 物 係 按 照 上 文 關 於 合 成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用1-(2-氯乙基)吡咯啉鹽酸鹽作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物(10 mg, 2.57%)。LCMS: m/e 724.52 (M+H)⁺, 1.43 min (方法15)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d) δ 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.03-3.86 (m, 4H), 3.86-3.62 (m, 6H), 3.59-3.29 (m, 6H), 2.81-2.58 (m, 1H), 2.26 (br. s., 4H), 2.21-1.88 (m, 9H), 1.82 (d, J=13.1 Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 5H), 1.62-1.40 (m, 9H), 1.40-1.19 (m, 4H), 1.13 (s, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

實例168

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-3a-(2- 硫 代 嗎 啉 基 乙 基 胺 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸

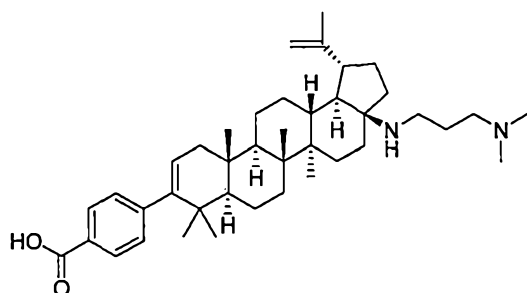


標 題 化 合 物 係 按 照 上 文 關 於 合 成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二 甲 基 胺 基)-2-側 氧 基 乙 基 胺 基)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸 所 述 之 方 法，在 步 驟 1 中 使 用 4-(2-氯 乙 基)硫 代 嗎 啉 鹽 酸 鹽 (如 WO 2009058859 中 所 述 而 製 備)作 為 烷 基 化 試 劑 來 製 備。分 離 得 到 白 色 固 體 狀 產 物 (3 mg, 0.85%)。LCMS: m/e 659.37 ($M+H$)⁺, 2.38 min (方法 13)。¹H NMR (400 MHz, 三 氯 甲 烷 -d) δ 8.00 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.32-5.19 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.89 (m, 5H), 2.75 (m, 5H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.14-1.85 (m, 6H), 1.71 (s, 7H), 1.59-1.40 (m, 6H), 1.38-1.15 (m, 8H), 1.08-0.96 (m, 10H), 0.94 (s, 3H)。

實 例 169

製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

(3-(二甲基胺基)丙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

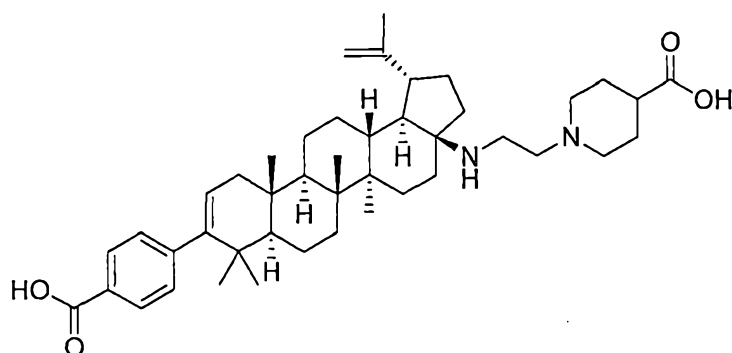


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用 3-氯-N,N-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物 (3 mg, 0.85%)。LCMS: m/e 615.75 (M+H)⁺, 2.24 min (方法 13)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.58-3.36 (m, 2H), 3.26 (br. s., 8H), 2.78 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.51-2.26 (m, 3H), 2.26-1.97 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 6H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 5H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

實例 170

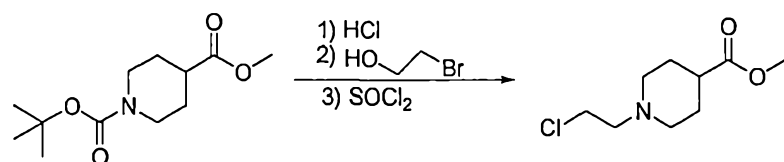
製備 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-羧基苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八
氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基)乙基)哌啶-4-甲酸



標 題 化 合 物 係 按 照 上 文 關 於 合 成 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二 甲
基 胺 基)-2-側 氧 基 乙 基 胺 基)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基-1-(丙-1-
烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
十 八 氫-1H-環 戊 并[a]萘-9-基)苯 甲 酸 所 述 之 方 法，在 步 驟 1
中 使 用 1-(2-氯 乙 基)哌 啶-4-甲 酸 甲 酯 鹽 酸 鹽(如 下 文 所 述 而
製 備)作 為 烷 基 化 試 劑 來 製 備。分 離 得 到 白 色 固 體 狀 產 物(8
mg，83%)。LCMS: m/e 685.6 (M+H)⁺, 2.33 min (方法
10)。¹H NMR (400 MHz, 甲 醇-d₄) δ 7.94 (d, J=8.3 Hz,
2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.86
(s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.48-3.36 (m, 5H), 3.12-2.88 (m, 2H),
2.79-2.69 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 4H),
2.11-2.00 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.81-
1.71 (m, 2H), 1.70-1.46 (m, 10H), 1.45-1.27 (m, 4H), 1.21
(s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s,
3H)。

製 備 1-(2-氯 乙 基)哌 啶-4-甲 酸 甲 酯

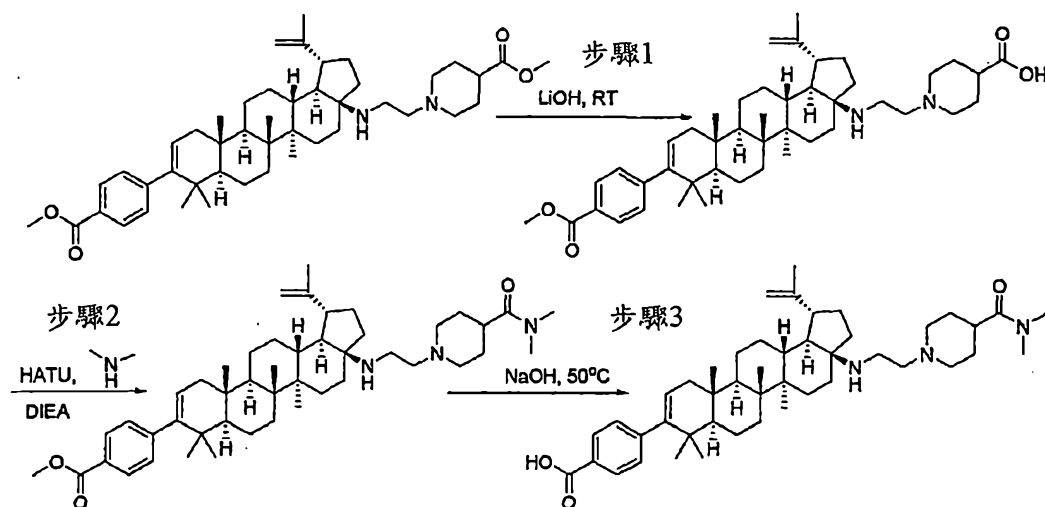


向哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯 (5.4 g, 22.19 mmol) 之乙醚溶液中添加氯化氫 (27.7 mL, 111 mmol) 之二噁烷溶液。將所得澄清溶液攪拌 4 小時。觀察到氣泡及白色沈澱物。接著移除溶劑且真空乾燥。使殘餘物懸浮於乙腈 (50 mL) 中，且依序添加 2-溴乙醇 (1.567 mL, 22.19 mmol) 及粉末狀 K₂CO₃ (14.72 g, 107 mmol)。使反應混合物回流 18 小時後，將其過濾並濃縮。將殘餘物再溶解於水 (50.0 mL) 中且用乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取。有機層經硫酸鈉乾燥。過濾後，真空移除溶劑。將殘餘物溶解於 DCE (50.0 mL) 中，接著添加二氯化硫 (2.428 mL, 33.3 mmol)。使反應混合物回流 3 小時，接著真空移除所有揮發性物質，將所得固體懸浮於乙醚中，接著過濾且用乙醚 (50.0 mL) 洗滌，再懸浮於乙酸乙酯中且用碳酸氫鈉中和。收集有機層且用硫酸鈉乾燥，得到棕色油狀 1-(2-氯乙基) 哌啶-4-甲酸甲酯 (1 g, 4.86 mmol, 21.91% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ 3.70 (s, 3H), 3.61 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.75 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H)。

實例 171

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

(2-(4-(二甲基胺甲鹽基)哌啶-1-基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



步驟1. 向1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基胺基)乙基)哌啶-4-甲酸甲酯(40 mg)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(2.7 mg, 0.112 mmol)之水(1 mL)溶液。觀察到白色沈澱物。在 25°C 下攪拌混合物3小時。觀察到所要產物： m/e 699.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.703 min, 方法10。用1 N HCl將反應混合物中和至約pH 4且用二氯甲烷稀釋(10 mL)。接著收集有機層，經硫酸鈉乾燥並過濾。移除溶劑後，獲得油狀粗產物(40 mg, 約100%)，其不經進一步純化即使用。

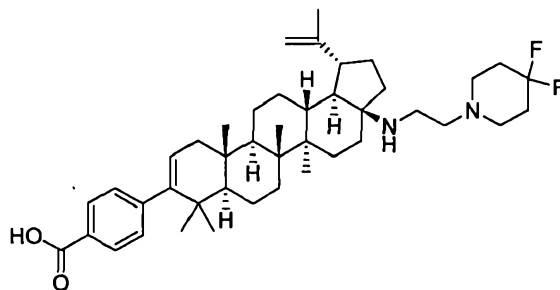
步驟2. 在室溫下向1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基)乙基)哌啶-4-甲酸(40 mg, 0.057 mmol)於CH₂Cl₂(5 ml)中之溶液中依序添加二甲胺(7.6 mg, 0.17 mmol)及HATU(65 mg, 0.18 mmol)及DIEA(29 mg, 0.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。用乙酸乙酯稀釋所得混合物且用水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥。移除溶劑後獲得白色固體狀粗產物(40 mg, 約100%)，其不經進一步純化即使用。

步驟3. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-(二甲基胺甲鹽基)哌啶-1-基)乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸係按照上文關於合成4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法之步驟2來製備。分離得到白色固體狀產物(9 mg, 23.0%)。LCMS: m/e 712.64 (M+H)⁺, 2.265 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.65-3.38 (m, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.23-1.85 (m, 11H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.70-1.48 (m, 9H), 1.44-1.28 (m, 3H), 1.22 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

實例172

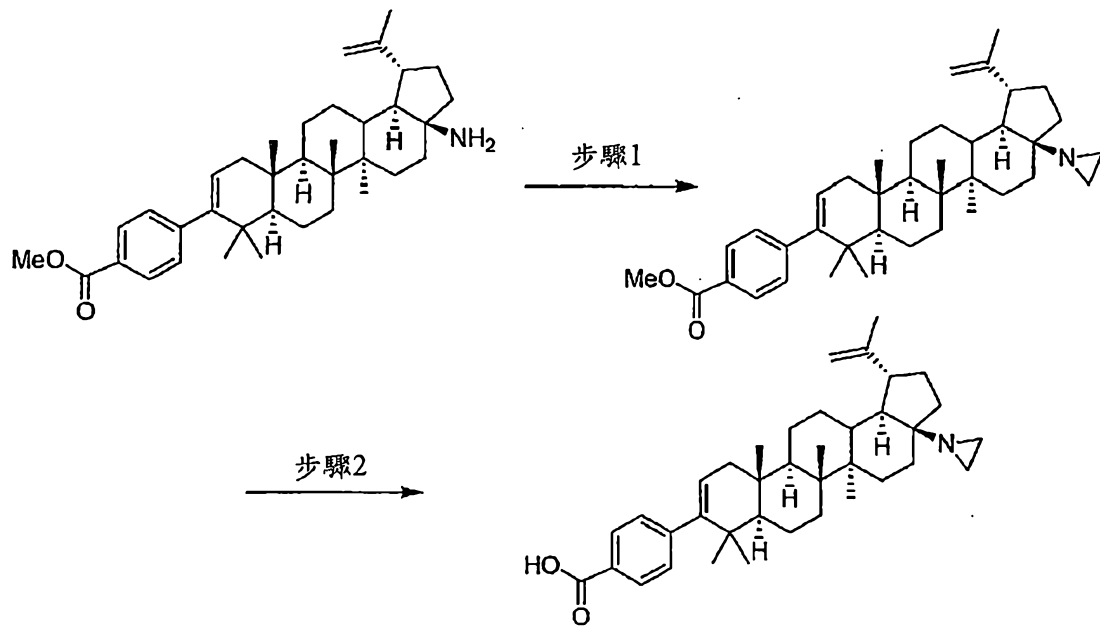
製備 4-(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3中使用 4,4-二氟哌啶鹽酸鹽作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物 (20 mg, 58.3%)。LCMS: m/e 677.57 ($M+H$)⁺, 2.30 min (方法 11)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.83-2.68 (m, 5H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 7H), 1.74 (br. s., 7H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.26 (s, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 4H) 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 三氯甲烷-*d*) δ -98.39 (br. s., 2F)。

實例 173

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.160 g, 0.276 mmol)於乙腈(25 mL)與二氯乙烷(5 mL)之混合物中之溶液中添加無水磷酸鉀(0.25 g, 1.18 mmol)。在氮氣下，在厚壁管中將所得懸浮液加熱至120℃後維持24小時。冷卻之反應懸浮

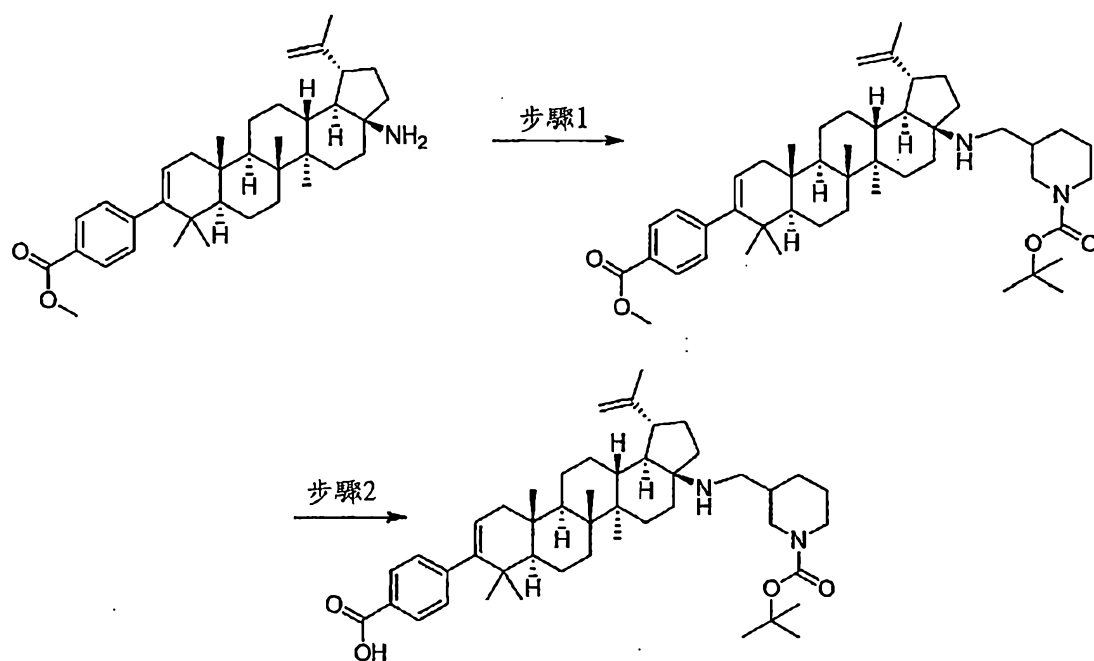
液經短矽膠床(H型)過濾，用乙酸乙酯(60 mL)洗滌。真空濃縮澄清濾液，獲得白色固體(0.150 g，96%)。LCMS: m/e 570.5 ($M+H$)⁺, 3.32 min (方法12，但修改為3分鐘梯度)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.31 (dd, $J=6.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.82-2.45 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H), 1.63-1.21 (m, 7H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 6H)。

步驟2. 在室溫下向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.150 g，0.264 mmol)於甲醇(2 mL)與THF(6 mL)之混合物中之溶液中添加氫氧化鋰儲備溶液(1.0 M，2 mL，2.0 mmol)，從而形成稠懸浮液。混合物在氮氣下在50°C保持60小時。用鹽酸(0.5 M，10 mL)中和反應混合物，將有機物質萃入乙酸乙酯(30 mL)中。在室溫下攪拌兩相混合物時，緩慢分離出白色沈澱物。將其過濾，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13bR)-3a-(氮丙啶-1-基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(99 mg，68%)。LCMS: m/e 592.5 ($M+MeOH+Na$)⁺, 3.03 min (方法12，但修改為3分鐘

梯度)。所選¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ 8.01 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.94 (br. s, 1H), 4.73 (br. s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 174

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

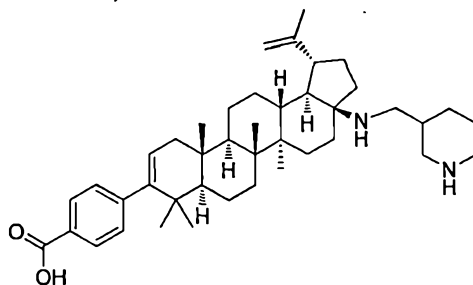
向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a- 胺基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 (30 mg, 0.055 mmol) 於 二 氯 乙 烷 (0.5 mL) 中 之 溶 液 中 添 加 3-甲 醯 基 -哌 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 酯 (14.71 mg, 0.069 mmol) 及 異 丙 醇 鈦 (IV) (0.020 mL, 0.069 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (23.38 mg, 0.110 mmol)。在室溫下攪拌混合物16.5小時，接著用3 mL飽和NaHCO₃稀釋且用二氯甲烷(3×5 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥所合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物吸附於矽膠，且藉由急驟層析法、使用0至10%乙酸乙酯/己烷梯度及Thomson 12 g矽膠管柱加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得灰白色發泡體狀標題化合物。LCMS: m/e 741.7 (M+H)⁺, 3.76 min (方法2)。

步驟2. 向 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲 氧 基 羰 基) 苯 基) -5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -3a-基 胺 基) 甲 基) 哌 啶 -1-甲 酸 第 三 丁 酯 (0.029 g, 0.039 mmol) 於 1,4-二 噁 烷 (2 mL) 中 之 溶 液 中 添 加 NaOH (1 N) (0.196 mL, 0.196 mmol)。將混合物加熱至85℃後維持22小時，接著冷卻至室溫，用MeOH稀釋且藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得透明無色膜狀4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸 (24 mg, 0.031 mmol, 經兩個步驟之產率為 56%)。LCMS: m/e 727.7 ($M+H$)⁺, 2.00 min (方法 2)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.98 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H), 5.29 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 4.70 (br. s., 1 H), 4.58 (br. s., 1 H), 3.82-4.51 (m, 5 H), 1.68 (s, 3 H), 1.47 (d, $J=4.58$ Hz, 9 H), 1.10 (d, $J=7.93$ Hz, 3 H), 0.98 (br. s., 6 H), 0.93 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.90-2.85 (m, 30 H)。

實例 175

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(哌啶-3-基甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

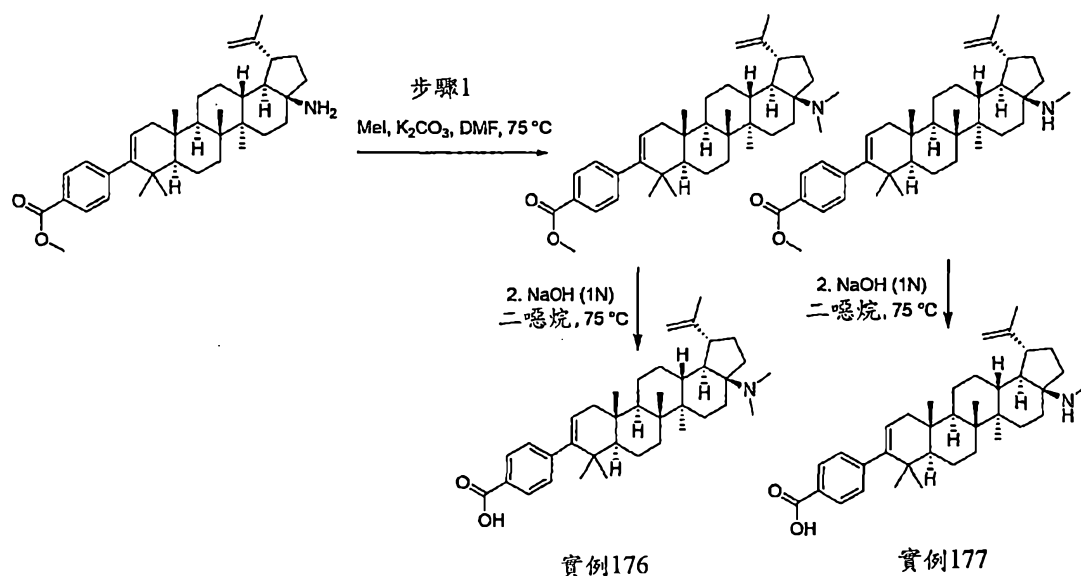


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸 (0.019 g, 0.026 mmol) 於二氯甲烷 (1 mL) 中之溶液中添加 TFA (0.25 mL,

3.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1.75 小時，接著在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(哌啶-3-基甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(14.2 mg, 0.021 mmol, 81% 產率)。LCMS: m/e 627.6 ($M+H$)⁺, 1.50 min (方法 2)。

實例 176 及 實例 177

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(二甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟1. 向含有4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(1.0 g, 1.72 mmol)之可密封小瓶中添加碳酸鉀(0.48 g, 3.45 mmol)。用DMF(15 mL)稀釋混合物且添加碘甲烷(323 mL, 3.45 mmol)。密封小瓶且將混合物加熱至75℃後維持4小時，接著冷卻至室溫。使小瓶向空氣敞開，且在室溫下攪拌隔夜。用20 mL飽和硫代硫酸鈉水溶液稀釋混合物。形成固體且藉由過濾加以收集並且用水洗滌。藉由矽膠急驟層析法、使用0至25%乙酸乙酯/己烷梯度(混合物中添加有0.1%氫氧化銨)來純化殘餘物。自管柱回收兩種主要分離物。極性較弱產物4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(二甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.247 g, 0.405 mmol, 23.5%產率)呈白色發泡體形式回收。極性較強分離物4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.5 g, 0.807 mmol, 46.8%產率)呈白色固體形式回收。極性較弱分離物之LCMS: m/e 572.6 ($M+H$)⁺, 2.03 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ =7.96-7.92 (m, 2H), 7.23-7.19 (m,

2H), 5.31-5.29 (m, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=2.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.86 (td, $J=11.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 7H), 2.12 (dd, $J=17.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.04-1.80 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.74-0.85 (m, 15H)。極性較強分離物之LCMS: m/e 558.6 ($M+H$)⁺, 2.04 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) $\delta=7.93$ (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.30 (dd, $J=6.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (td, $J=10.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (dd, $J=17.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.69-0.91 (m, 20H)。

步驟2. 分離物獨立地進行皂化：

實例 176：製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸鹽酸鹽。向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(88 mg, 0.158 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加 NaOH(1 M)(1 mL, 1.000 mmol)。將混合物加熱至 75℃ 後維持 17 小時，接著

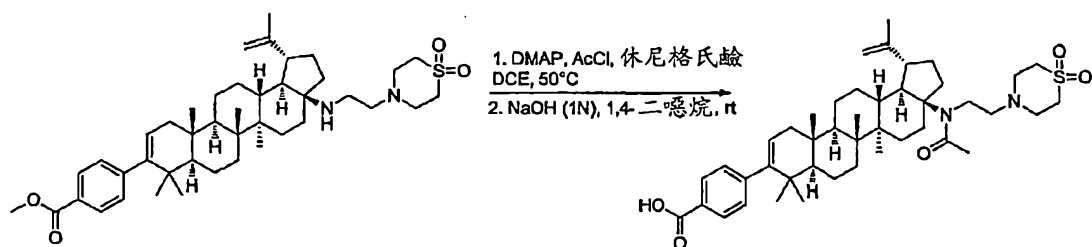
冷卻至室溫且用 3 mL 1 N HCl 酸化。靜置後形成固體且藉由過濾加以收集並且用水洗滌。溶解固體且藉由急驟層析法使用 0 至 40% 甲醇/乙酸乙酯梯度及 Thomson 25 g 矽膠管柱加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，接著再溶解於二氯甲烷及甲醇中並經矽藻土塞過濾。在減壓下濃縮濾液，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(甲基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸鹽酸鹽(40 mg, 0.065 mmol, 41%產率)。LCMS: m/e 544.5 ($M+H$)⁺, 1.79 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ =8.01 (d, J =8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J =8.2 Hz, 2H), 5.34 (d, J =4.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 2.24-0.95 (m, 22H)。

實例 177：製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(二甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(二甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(100 mg, 0.164

mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之懸浮液中添加1 N NaOH(1 mL, 1.000 mmol)且將混合物加熱至70°C。3.75小時後，將混合物冷卻至室溫且用2 mL MeOH稀釋，接著添加1 N HCl(6 mL)。藉由過濾收集所形成之固體且用水洗滌。將固體溶解於二噁烷及甲醇中且藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(二甲基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(45 mg, 0.077 mmol, 46.6% 產率)。LCMS: m/e 558.3 ($M+H$)⁺, 2.28 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 8.04 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.30 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.37 (1 H, d, $J=4.9$ Hz), 4.92 (1 H, s), 4.77 (1 H, s), 3.08 (7 H, br. s.), 1.80 (3 H, s), 1.22 (3 H, s), 1.18 (3 H, s), 1.09 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 1.00 (3 H, s), 0.98-2.46 (22 H, m)。

實例178

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙醯基(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基))-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟1. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙醯基(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啶基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啶基)乙醯基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.05 g, 0.071 mmol)於二氯乙烷(1 mL)及休尼格氏鹼(0.062 mL, 0.355 mmol)中之溶液中添加乙醯氯(0.020 mL, 0.284 mmol)。將混合物加熱至50°C。加熱混合物71.25小時後，冷卻混合物至室溫且直接裝載於12 g Thomson矽膠管柱上且藉由Biotage急驟層析法使用0至5% MeOH/二氯甲烷梯度加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得透明無色膜狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙醯基(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啶基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

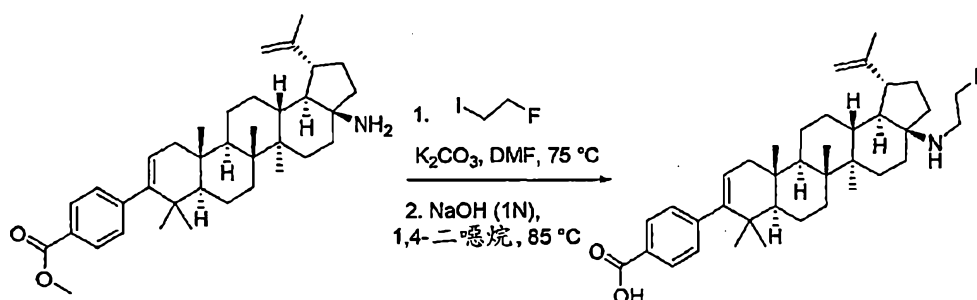
1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(40 mg, 0.054 mmol, 75%)。LCMS: m/e 747.5 ($M+H$)⁺, 2.26 min (方法2)。

步驟2. 向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙醯基(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(40 mg, 0.054 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.27 mL, 0.27 mmol)。在室溫下攪拌混合物16.5小時, 接著直接藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮, 獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙醯基(2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙烯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(14 mg, 0.018 mmol, 33%)。LCMS: m/e 733.5 ($M+H$)⁺, 1.96 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ =7.99 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J =7.8 Hz, 2H), 5.23 (d, J =4.0 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.68 (br. s., 1H), 3.65 (br. s., 2H), 3.40-3.04 (m, 8H), 2.97-2.46 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.03-0.98 (m, 9H), 0.95 (br. s., 3H), 0.89 (br. s., 3H), 2.20-0.71 (m, 21H)。

實例 179

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

((2-氟乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (0.075 g, 0.129 mmol) 之可密封小瓶中添加碳酸鉀 (0.036 g, 0.258 mmol)。用 DMF (1 mL) 稀釋混合物且添加 1-氟-2-碘乙烷 (0.032 mL, 0.388 mmol)。密封小瓶且將混合物加熱至 75 °C 後維持 26 小時，接著冷卻至室溫。用 3 mL 飽和硫代硫酸鈉水溶液稀釋混合物且用二氯甲烷 (3×4 mL) 萃取。用硫酸鈉乾燥所合併之有機層，藉由過濾移除乾燥劑，並在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於甲苯中且裝載於 Thomson 12 g 矽膠管柱上，並且藉由 Biotage 急驟層析法使用 0 至 15% 乙

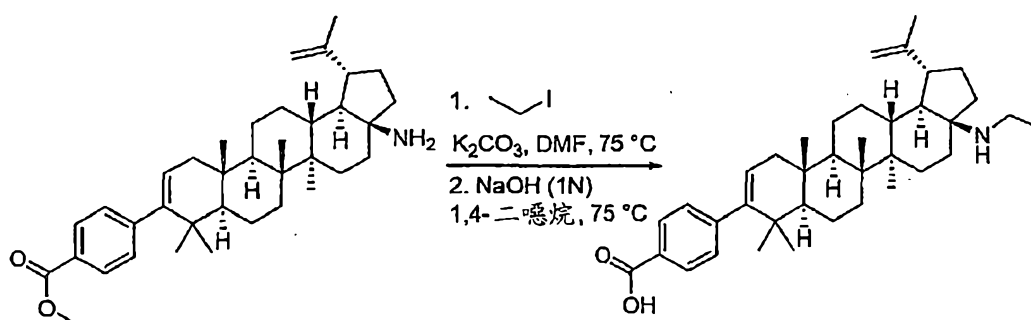
酸乙酯/己烷梯度(混合物中添加有0.1%氫氧化銨)加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色發泡體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.062 g, 0.103 mmol, 80%產率)。LCMS: m/e 590.6 ($M+H$)⁺, 2.05 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.94 (d, $J=8.53$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 5.30 (dd, $J=2.01$, 6.27 Hz, 1H), 4.73 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 2H), 4.50 (t, $J=4.89$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.57-2.85 (m, 3H), 2.11 (dd, $J=6.40$, 17.19 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.86-2.05 (m, 21H)。

步驟2. 向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.059 g, 0.100 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.5 mL, 0.500 mmol)。將混合物加熱至85℃後維持15.25小時，冷卻至室溫，接著用甲醇及1,4-二噁烷稀釋且藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟乙

基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(29.2 mg, 0.048 mmol, 48.2%產率)。LCMS: m/e 576.6 ($M+H$)⁺, 1.74 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸 d_4) δ 7.99 (d, $J=8.53$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 4.73-4.99 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 3.41-3.73 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.82-2.27 (m, 22H)。

實例 180

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a- 胺基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a]萘-9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 鹽 酸 鹽 (0.075 g, 0.129 mmol) 之 可 密 封 小 瓶 中 添 加 碳 酸 鉀 (0.036 g, 0.258 mmol)。用 DMF (1 mL) 稀 釋 混 合 物 且 添 加 碘 乙 烷 (0.031 mL, 0.388 mmol)。將 混 合 物 加 熱 至 75°C 後 維 持 23 小 時，接 著 冷 卻 至 室 溫。用 1 mL DMF 稀 釋 混 合 物 且 再 向 混 合 物 中 添 加 碘 乙 烷 (0.031 mL, 0.388 mmol)。密 封 小 瓶 且 加 熱 至 75°C 後 維 持 24 小 時，接 著 在 減 壓 下 濃 縮 且 吸 附 於 矽 膠。藉 由 急 驟 層 析 法 使 用 添 加 有 0.1% 氫 氧 化 銨 之 0 至 25% EtOAc/己 烷 梯 度 及 Thomson 12 g 矽 膠 管 柱 純 化 混 合 物。合 併 含 有 預 期 產 物 之 溶 離 份 且 在 減 壓 下 濃 縮，獲 得 白 色 發 泡 體 狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙 基 胺 基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a]萘-9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 (0.039 g, 0.065 mmol, 50.1% 產 率)。LCMS: m/e 572.7 ($M+H$)⁺, 2.16 min (方法 2)。¹H NMR (400 MHz, 三 氯 甲 烷-*d*) δ 7.94 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.53$ Hz, 2H), 5.30 (dd, $J=1.76, 6.27$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=1.38, 2.38$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (dt, $J=5.40, 10.98$ Hz, 1H), 2.38-2.53 (m, 2H), 2.11 (dd, $J=6.40, 17.19$ Hz, 1H), 1.88-2.03 (m, 3H), 1.83 (dd, $J=7.78, 12.55$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.11 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 0.99 (s, 6H), 0.94 (s, 3H),

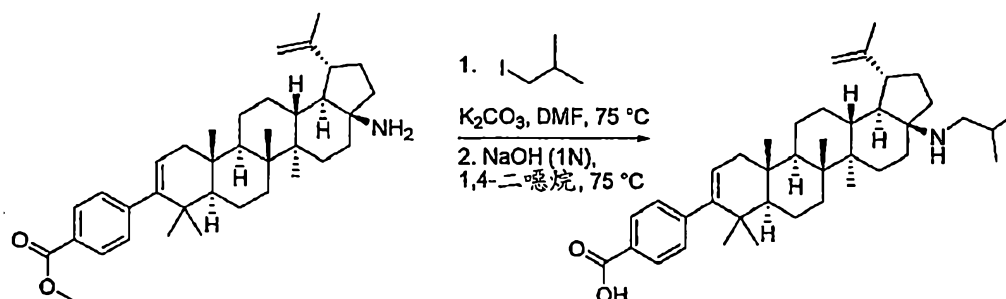
0.94 (s, 3H), 0.91-1.74 (m, 17H)。

步驟2. 向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.037 g, 0.065 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.3 mL, 0.300 mmol)。將混合物加熱至75℃後維持18.5小時，接著冷卻至室溫，用甲醇及1,4-二噁烷稀釋，經玻璃棉塞過濾且藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(0.023 g, 0.040 mmol, 61.2% 產率)。LCMS: m/e 558.6 ($M+H$)⁺, 1.77 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸 d_4) δ 7.99 (d, $J=8.53$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=4.52$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.23 (q, $J=7.11$ Hz, 2H), 2.81-2.92 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.15$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.83-2.24 (m, 22H)。

實例 181

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(異丁基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟1. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(異丁基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。向含有4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.075 g, 0.129 mmol)之可密封小瓶中添加碳酸鉀(0.036 g, 0.258 mmol)。用DMF(1 mL)稀釋混合物且添加異丁基碘(0.045 mL, 0.388 mmol)。密封小瓶且將混合物加熱至75℃後維持23小時，接著將混合物冷卻至室溫。LC/MS顯示形成預期產物，但仍存在起始物質。向混合物中再添加異丁基碘(0.045 mL, 0.388 mmol)且密封小瓶並加熱至75℃後維持48小時。將混合物冷卻至室溫，接著用5 mL水稀釋。藉由過濾收集所形成之固體，接著用水洗滌，獲得淡黃色固體狀預期產物4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

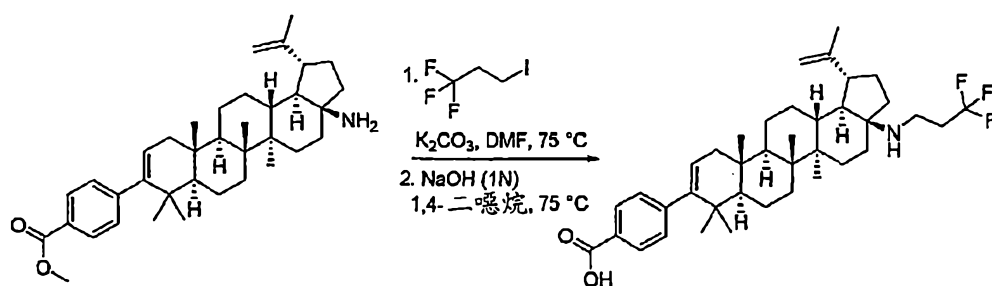
3a-(異丁基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(53 mg, 0.075 mmol, 58.1%產率)。粗產物不再經純化即用於下一步驟。LCMS: m/e 600.6 ($M+H$)⁺, 2.14 min (方法2)。

步驟2. 向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(異丁基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(52 mg, 0.087 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.3 mL, 0.300 mmol)。將混合物加熱至75°C後維持67小時，接著冷卻至室溫。用1,4-二噁烷及甲醇稀釋混合物，經玻璃棉塞過濾且藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(異丁基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(25.2 mg, 0.041 mmol, 47.1%產率)。LCMS: m/e 586.6 ($M+H$)⁺, 1.85 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸 d_4) δ 8.00 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=4.52$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.15 (dd, $J=5.02, 12.05$ Hz, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=9.03, 11.80$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (d, $J=6.78$ Hz, 3H), 1.06 (s,

3H), 1.01 (d, $J=6.78$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.83-2.31 (m, 23H)。

實例 182

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((3,3,3-三氟丙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((3,3,3-三氟丙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (0.075 g, 0.129 mmol) 之可密封小瓶中添加碳酸鉀 (0.036 g, 0.258 mmol)。用 DMF (1 mL) 稀釋混合物且添加 1-碘-3,3,3-三氟丙烷 (0.045 mL, 0.388 mmol)。密封小瓶且將混合物加熱至 75 °C 後維持 23 小時，接著冷卻至室溫。LC/MS 顯示起始物質與產物之混合物。再添加 0.045 mL 1-碘-3,3,3-三氟丙烷

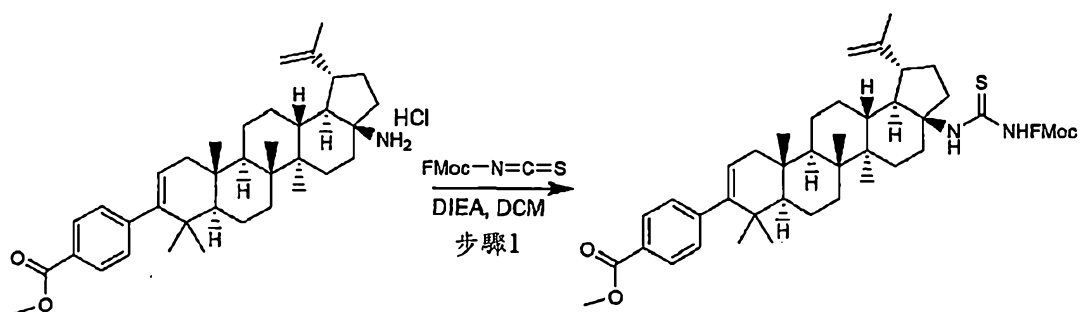
且將混合物加熱至 75℃ 後維持 48 小時，接著冷卻至室溫。LC/MS 顯示進一步進展，但反應仍不完全。再添加 0.045 mL 1-碘-3,3,3-三氟丙烷且將混合物加熱至 75℃ 後維持 71 小時，接著冷卻至室溫並在減壓下濃縮。使混合物吸附於矽膠，且藉由急驟層析法使用 0 至 15% EtOAc/己烷梯度(混合物中添加有 0.1% 氫氧化銨)及 Thomson 12 g 矽膠管柱加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色發泡體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((3,3,3-三氟丙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.032 g, 0.044 mmol, 34.1% 產率)。LCMS: m/e 640.6 ($M+H$)⁺, 2.15 min (方法 2)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.92 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 5.28 (dd, $J=1.53$, 6.10 Hz, 1H), 4.70 (d, $J=1.83$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.56 (dt, $J=5.34$, 10.91 Hz, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=6.41$, 17.09 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.84-2.01 (m, 21H)。

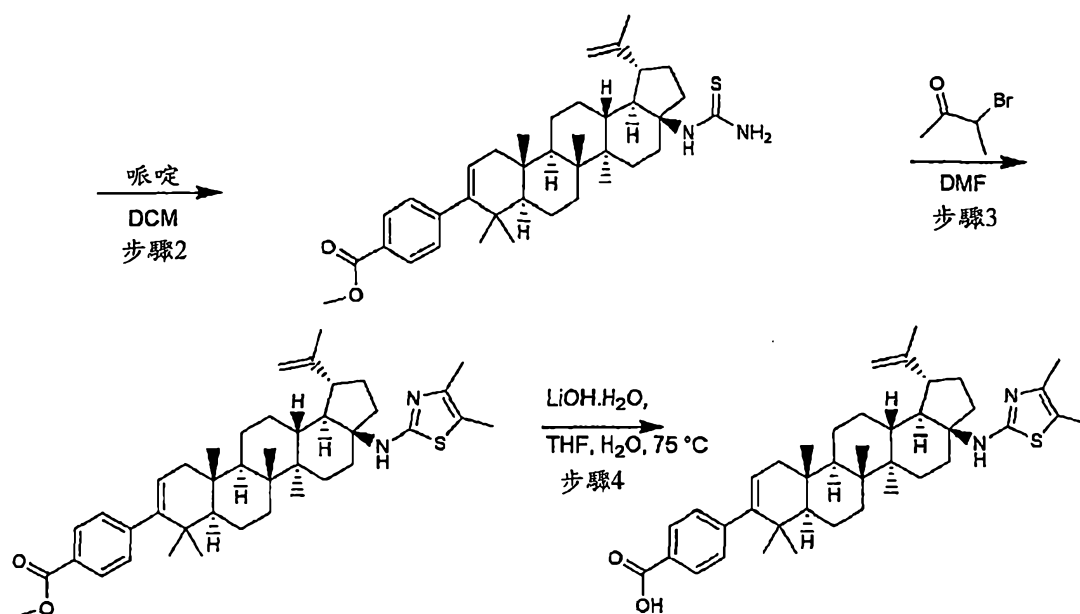
步驟 2. 向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((3,3,3-三氟丙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.032 g, 0.050 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加 NaOH(1 N)(0.2

mL, 0.200 mmol)。將混合物加熱至 75℃ 後維持 22.5 小時，接著冷卻至室溫。用甲醇稀釋混合物，經玻璃棉塞過濾且藉由製備型 HPLC 加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((3,3,3-三氟丙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(0.022 g, 0.033 mmol, 66.8% 產率)。LCMS: m/e 626.6 ($M+H$)⁺, 1.87 min (方法 2)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸 *d*₄) δ 7.99 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.36-3.51 (m, 2H), 2.81-2.97 (m, 3H), 2.12-2.28 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.82-2.11 (m, 18H)。

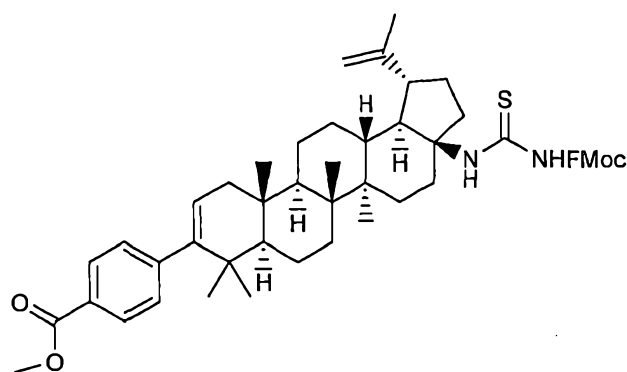
實例 183

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-二甲基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。





步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯

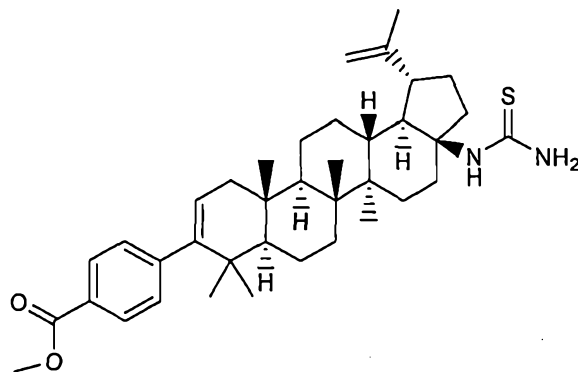


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (2 g, 3.45 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (3.00 mL, 17.23 mmol) 及 Fmoc-異硫異氰酸酯 (1.939 g, 6.89 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。3 小時後，用 0.1 N

HCl(50 mL)洗滌反應物。用DCM(20 mL)萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮至約30 mL DCM且用MeOH(100 mL)處理。濃縮混合物以移除所有DCM直至剩餘約50 mL MeOH。過濾所得黃色沈澱物且用MeOH洗滌。儲存固體產物，且濃縮液體濾液以獲得更多沈澱物。藉由過濾分離所得固體且用MeOH洗滌。在50°C真空烘箱中乾燥所合併之固體產物，獲得黃色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(2.52 g, 3.05 mmol, 89%產率)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 9.84 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.82 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.64 (t, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.38 (tt, *J*=1.5, 7.4 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 5.33-5.27 (m, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.58-4.53 (m, 2 H), 4.29 (t, *J*=6.9 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.39 (d, *J*=13.7 Hz, 1 H), 3.23 (dd, *J*=8.2, 12.8 Hz, 1 H), 2.50 (dt, *J*=5.3, 10.8 Hz, 1 H), 2.13 (dd, *J*=6.4, 17.1 Hz, 1 H), 1.98-1.88 (m, 1 H), 1.87-1.77 (m, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.70 (d, *J*=17.4 Hz, 1 H), 1.54-1.42 (m, 8 H), 1.41-1.29 (m, 3 H), 1.24 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 1.19-1.10 (m, 2 H), 1.05 (s, 3 H), 1.00 (s, 6 H), 0.94 (s, 6 H)。

步驟2. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

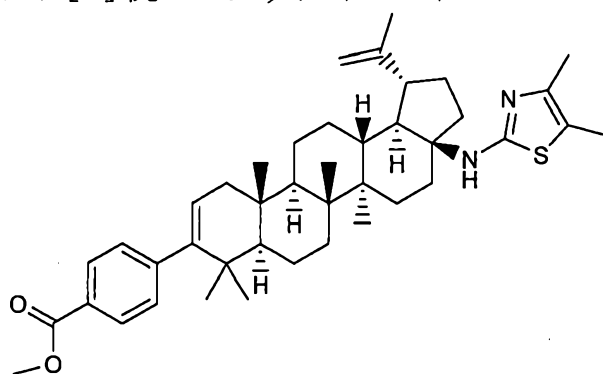
5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-3a- 硫 脲 基 -
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -
1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(((9H-第-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (2.51 g, 3.04 mmol) 於 DCM (30 mL) 中之溶液中添加哌啶 (1.502 mL, 15.21 mmol)。在室溫下將所得棕色反應混合物攪拌 5 小時。濃縮反應物且用 MeOH 濕磨，獲得白色固體產物及芴加合物。接著將此物質再溶解於熱 DCM 中且冷卻至室溫。過濾所得白色沈澱物且用冷 DCM 洗滌。濃縮液體濾液且過濾更多白色沈澱物。在真空烘箱中乾燥所合併之白色固體產物。濃縮液體濾液且裝載於 SiO₂ (90 g) 管柱上，並且用 DCM (1 L) 溶離以移除頂部副產物，接著用 97:3 DCM:MeOH 溶離所要產物。在真空烘箱中乾燥後，合併所有固體產物，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-硫脲基-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(1.7 g, 2.82 mmol, 93% 產率)。LCMS: m/e 603.5 ($M+H$)⁺, 2.51 min (方法1)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.94 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 6.07 (br. s., 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 5.34-5.28 (m, 2 H), 4.78 (s, 1 H), 4.68 (br. s., 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.64-2.55 (m, 1 H), 2.17-2.02 (m, 2 H), 1.85-1.74 (m, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.67 (br. s., 1 H), 1.60-1.38 (m, 10 H), 1.35-1.35 (m, 1 H), 1.27-1.17 (m, 2 H), 1.13 (s, 4 H), 1.02 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.95 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H), 0.91-0.90 (m, 1 H)。¹³C NMR (126MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 182.0, 167.4, 148.8, 148.4, 146.4, 130.2, 128.6, 128.0, 124.0, 111.0, 66.8, 53.5, 53.0, 52.1, 50.3, 49.5, 46.8, 42.0, 41.8, 40.6, 37.9, 37.6, 36.4, 34.2, 33.5, 29.7, 29.5, 29.5, 27.6, 25.1, 21.3, 21.1, 19.8, 19.4, 16.5, 15.9, 14.6。

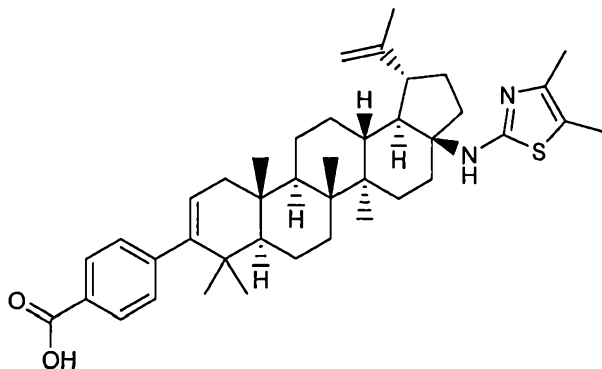
步驟3. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-二甲基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-3a- 硫 脲 基 -2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a]萘-9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 (150 mg, 0.249 mmol) 於 DMF (5 mL) 中 之 溶 液 中 添 加 *N,N*-二 異 丙 基 乙 胺 (0.173 mL, 0.995 mmol) 及 3-溴 丁 -2-酮 (56.4 mg, 0.373 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。18小時後，將反應混合物傾入含有 H₂O (10 mL) 之 分 液 漏 斗 中 且 用 EtOAc (50 mL) 萃 取。用 鹽 水 洗 滌 有 機 層，經 MgSO₄ 乾 燥，過 濾 且 濃 縮 成 白 色 固 體。將 該 物 質 再 溶 解 於 DCM (5 mL) 中 且 添 加 MeOH 以 使 其 沈 澱。濃 縮 混 合 物 以 移 除 大 部 分 DCM，且 過 濾 所 得 白 色 沈 澱 物，用 冷 MeOH 洗 滌，且 在 真 空 烘 箱 中 乾 燥，獲 得 白 色 固 體 狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5- 二 甲 基 噻 唑 -2- 基 胺 基)-5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a]萘-9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 (121 mg, 0.175 mmol, 70.5% 產 率)。LCMS: *m/e* 655.3 (M+H)⁺, 2.72 min (方法 2)。¹H NMR (500 MHz, 三 氯 甲 烷-*d*) δ 7.95 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 5.31 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 4.76 (br. s., 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.43 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.11 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 2.07-1.96 (m, 1 H), 1.80-1.65 (m, 6 H), 1.57-1.36 (m, 8 H), 1.35-1.27 (m, 2 H), 1.23 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 1.17-1.11 (m, 1 H), 1.09 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3

H), 0.94 (s, 6 H)。

步驟 4. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-二甲基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽

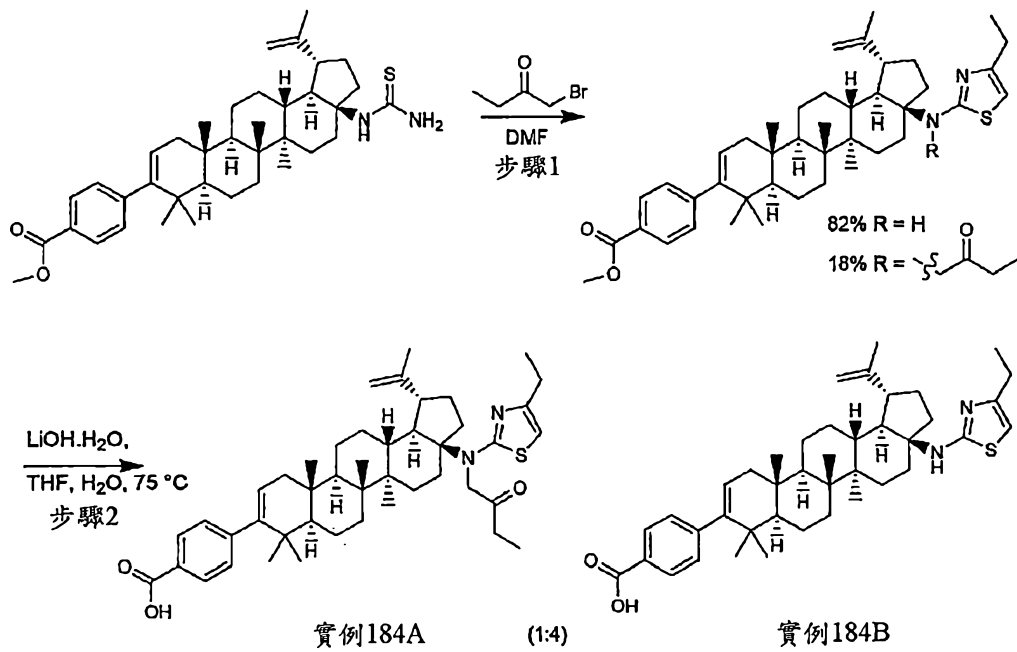


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-二甲基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(107 mg, 0.163 mmol)於 THF(3 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(20.57 mg, 0.490 mmol)之水(1.000 mL)溶液。將反應物加熱至 75°C 後維持 6 小時。濃縮反應混合物，再溶解於 MeOH(2 mL)及 THF(1 mL)中，過濾，接著注入(注射 2 次)逆相 HPLC 中以供使用製備型 HPLC 方法 3 加以純化，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-二甲基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(58.3 mg, 0.073 mmol, 44.4% 產率)。LCMS: m/e 641.3 ($M+H$)⁺, 2.51

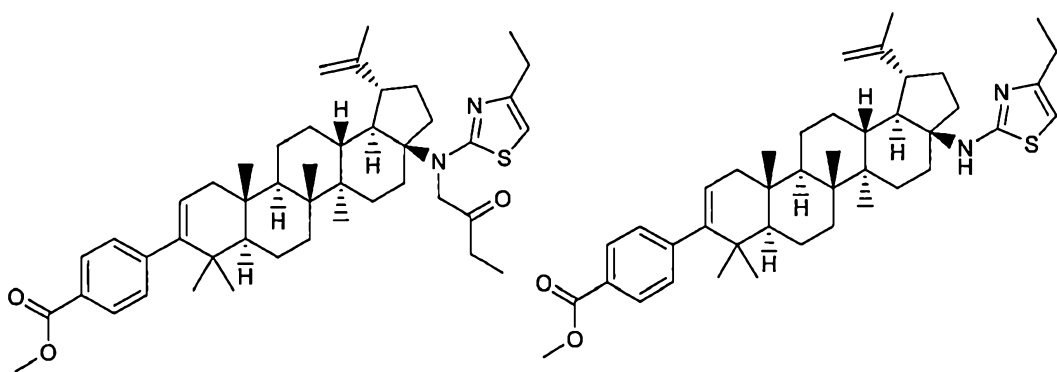
min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 10.10 (s, 1 H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 5.33 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 2.97 (dt, $J=5.2, 11.0$ Hz, 1 H), 2.48 (d, $J=13.7$ Hz, 1 H), 2.32-2.25 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16 (dd, $J=6.4, 17.1$ Hz, 1 H), 2.03-1.89 (m, 1 H), 1.89-1.79 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.71 (br. s., 1 H), 1.60-1.34 (m, 11 H), 1.26-1.19 (m, 1 H), 1.12 (d, $J=13.4$ Hz, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。¹³C NMR (126MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 171.0, 164.9, 149.8, 148.9, 146.2, 132.4, 130.3, 129.2, 127.0, 124.4, 117.7, 111.4, 110.7, 68.1, 53.1, 50.3, 49.8, 45.4, 41.9, 40.8, 37.6, 36.5, 36.4, 33.8, 33.1, 29.6, 27.3, 25.3, 21.2, 19.9, 19.6, 16.5, 15.7, 14.5, 11.4, 10.8。

實例184A及實例184B

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-乙基噻唑-2-基)(2-側氧丁基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-乙基噻唑-2-基)(2-側氧基丁基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

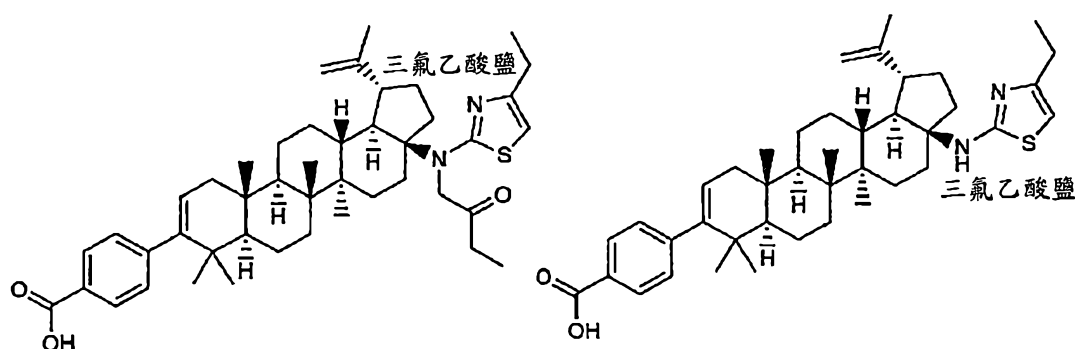


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-硫脲基-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(158 mg, 0.262 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.183 mL, 1.048 mmol)及1-溴丁-2-酮(0.042 mL, 0.393 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。16小時後，將反應混合物傾入H₂O(5 mL)中且用EtOAc(50 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。將粗物質溶解於DCM中且用MeOH處理以使其沈澱。濃縮混合物以移除所有DCM且過濾所得白色沈澱物並用MeOH洗滌。在真空烘箱中乾燥產物，以定量產量獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-乙基噻唑-2-基)(2-側氧基丁基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯與4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯之混合物(173 mg, 0.264 mmol)。LC/MS: 分別為m/e 725.4 (M+H)⁺, 2.70 min及m/e 655.3 (M+H)⁺, 2.95 min (方法9)。逆相分析型HPLC顯示主要產物(rt=23.45 min (m/e 655.3 (M+H)⁺))與次要產物(rt=26.86 min (m/e 725.4 (M+H)⁺))之比率為82%:18%(使用分析型HPLC方法1)。

步驟2. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a-((4-乙基噻唑-2-基)(2-側氧基丁基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽及4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽。



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-乙基噻唑-2-基)(2-側氧基丁基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯於 THF(3 mL)中之混合物中添加 LiOH·H₂O(32.7 mg, 0.779 mmol)之水(1.50 mL)溶液。將反應物加熱至 75℃ 後維持 6 小時。濃縮反應混合物，再溶解於 MeOH(2 mL)及 THF(1 mL)中，過濾，接著注入(注射 2 次)逆相 HPLC 中以供使用製備型 HPLC 方法 3 加以

純化，獲得 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-乙基噻唑-2-基)(2-側氧基丁基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽 (22.3 mg, 0.027 mmol, 10.31%產率)及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-乙基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽 (91.7 mg, 0.118 mmol, 45.4%產率)，兩者均為白色固體。

實例 184A：LC/MS: m/e 711.4 ($M+H$)⁺, 2.45 min (方法 11); ¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 8.14 (br. s., 1 H), 7.97 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 6.56-6.45 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.26 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 5.16 (d, $J=19.5$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 3.11-2.98 (m, 1 H), 2.89-2.77 (m, 1 H), 2.73-2.61 (m, 2 H), 2.54-2.47 (m, 1 H), 2.43 (dd, $J=7.6, 16.2$ Hz, 1 H), 2.30-2.22 (m, 1 H), 2.21-2.11 (m, 1 H), 2.11-1.98 (m, 2 H), 1.95-1.87 (m, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.63 (d, $J=16.2$ Hz, 2 H), 1.51 (d, $J=11.0$ Hz, 2 H), 1.48-1.37 (m, 6 H), 1.34-1.25 (m, 6 H), 1.23-1.19 (m, 1 H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.11 (d, $J=10.7$ Hz, 1 H), 1.00 (br. s., 3 H), 0.99 (br. s., 3 H), 0.96 (br. s., 6 H), 0.95 (br. s., 2 H)。 ¹³C NMR (126MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 203.2, 170.6, 167.1, 149.4, 148.6, 146.3, 144.3, 130.2, 129.1, 127.8, 124.6, 110.7, 100.1, 70.7, 55.2, 53.0, 50.7, 49.4,

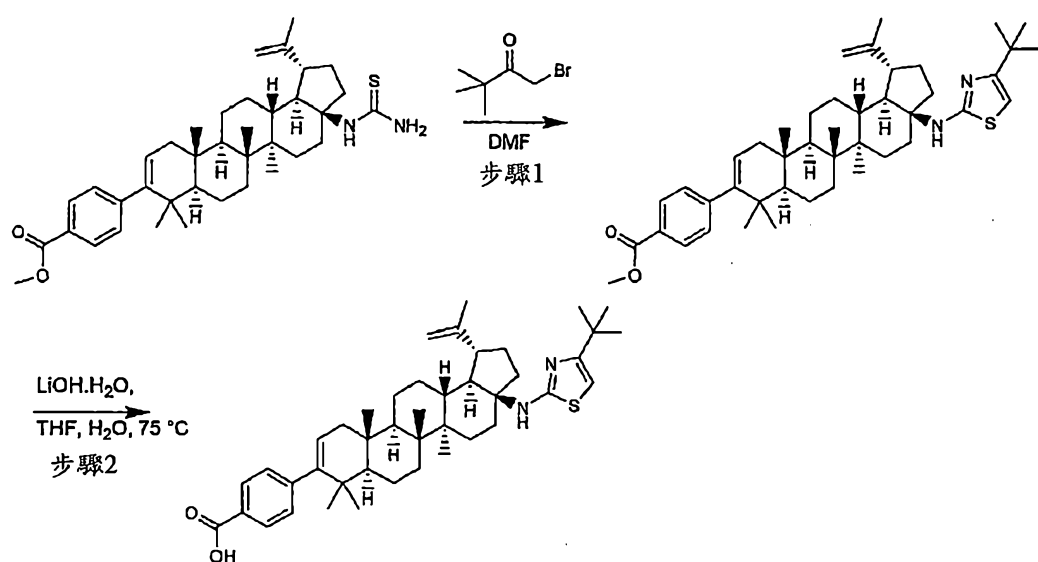
44.3, 42.0, 41.8, 40.7, 37.6, 36.4, 36.3, 33.6, 33.4, 32.7, 29.6, 29.4, 27.3, 27.2, 25.2, 21.5, 21.2, 20.7, 19.8, 19.7, 16.5, 15.5, 14.5, 10.8, 7.3。

實例 184B : LC/MS: m/e 641.3 ($M+H$)⁺, 2.51 min (方法 11); ¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 10.17 (s, 1 H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 5.33 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 2.97 (dt, $J=5.0, 11.1$ Hz, 1 H), 2.71 (dq, $J=0.9, 7.5$ Hz, 2 H), 2.53-2.45 (m, 1 H), 2.32 (dd, $J=7.8, 13.0$ Hz, 1 H), 2.26 (dt, $J=2.9, 12.1$ Hz, 1 H), 2.16 (dd, $J=6.3, 17.2$ Hz, 1 H), 2.05-1.92 (m, 1 H), 1.90-1.79 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.69 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 1.60-1.35 (m, 11 H), 1.30 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.23 (dd, $J=4.1, 9.6$ Hz, 1 H), 1.13 (d, $J=13.1$ Hz, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。¹³C NMR (126MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 171.5, 167.1, 163.3, 163.0, 149.8, 148.8, 146.2, 144.6, 130.3, 129.3, 127.1, 124.4, 117.5, 115.2, 110.8, 98.3, 68.3, 53.1, 50.3, 49.7, 45.4, 41.9, 40.8, 37.6, 36.5, 36.4, 33.8, 32.8, 29.6, 27.3, 27.1, 25.3, 21.7, 21.2, 19.8, 19.6, 16.5, 15.7, 14.5, 11.8。

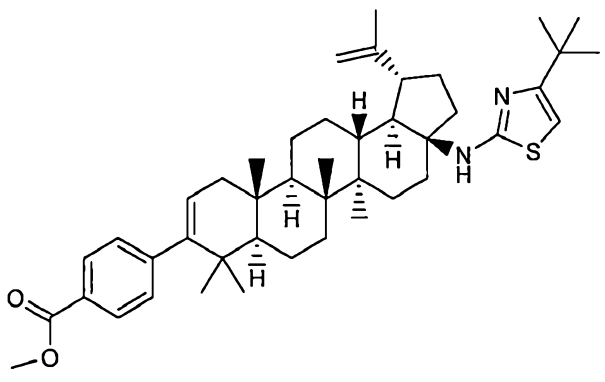
實例 185

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-第三丁基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十

八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-第三丁基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。

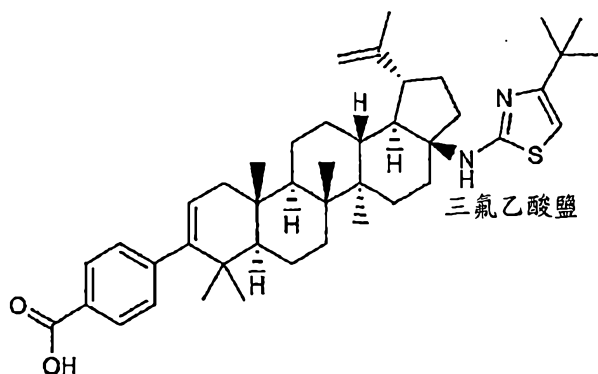


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-硫脲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(150 mg, 0.249 mmol)於 DMF(3 mL)中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺(0.217 mL, 1.244 mmol)及 1-溴頻哪醇酮(0.056 mL, 0.373 mmol)。在

室溫下攪拌反應混合物隔夜。18小時後，將反應混合物傾入含有H₂O(5 mL)之分液漏斗中且用EtOAc(50 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮成白色固體。將該物質再溶解於DCM(3 mL)中，添加MeOH洗滌液並濃縮以移除大部分DCM。過濾所得白色沈澱物，用冷MeOH洗滌，且在真空烘箱中乾燥，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-第三丁基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(154.0 mg, 0.225 mmol, 91%產率)。LC/MS: m/e 683.4 (M+H)⁺, 2.88 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-d) δ 7.95 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.72 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 2.68-2.62 (m, 1 H), 2.55 (dd, J=8.1, 12.7 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J=6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.07-1.98 (m, 1 H), 1.92-1.83 (m, 1 H), 1.82-1.76 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.73-1.66 (m, 2 H), 1.61 (s, 1 H), 1.57-1.49 (m, 3 H), 1.49-1.40 (m, 4 H), 1.40-1.31 (m, 3 H), 1.29 (s, 9 H), 1.27-1.21 (m, 1 H), 1.18-1.12 (m, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 (s, 6 H)。

步驟2. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-第三丁基噻唑-2-基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八

氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽。

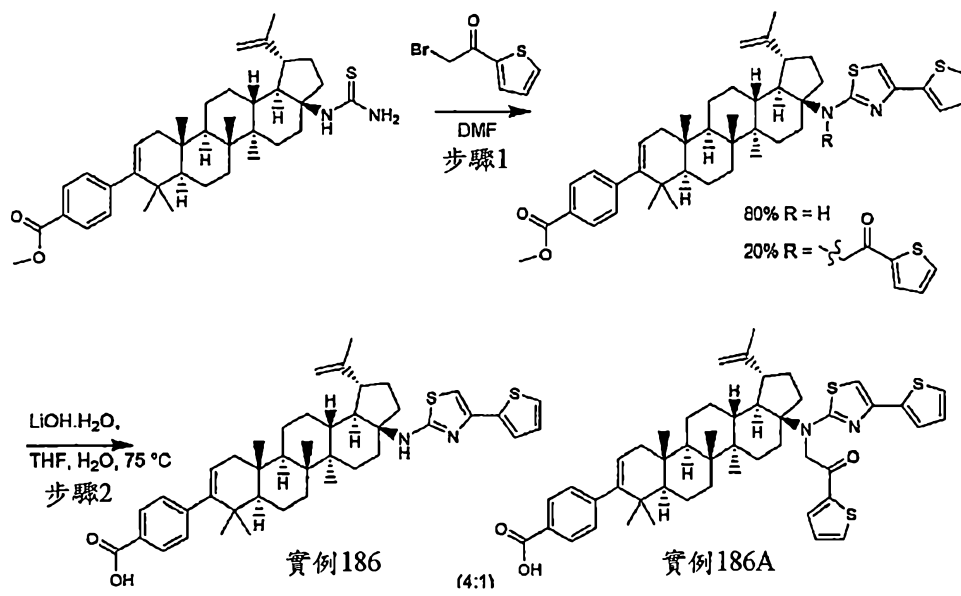


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-第三丁基噻唑-2-基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(139 mg, 0.204 mmol)於 THF(3 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(25.6 mg, 0.611 mmol)之水(1 mL)溶液。將反應物加熱至 75°C 後維持 6 小時。濃縮反應混合物，再溶解於 MeOH(2 mL)及 THF(1 mL)中，過濾，接著注入(注射 2 次)逆相 HPLC 中以供使用製備型 HPLC 方法 3 加以純化，獲得白色固體狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-第三丁基噻唑-2-基氨基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(49.3 mg, 0.059 mmol, 28.8% 產率)。LC/MS: m/e 669.4 ($M+H$)⁺, 2.61 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 8.02 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 6.05 (s, 1 H), 5.33 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.52 (s, 1

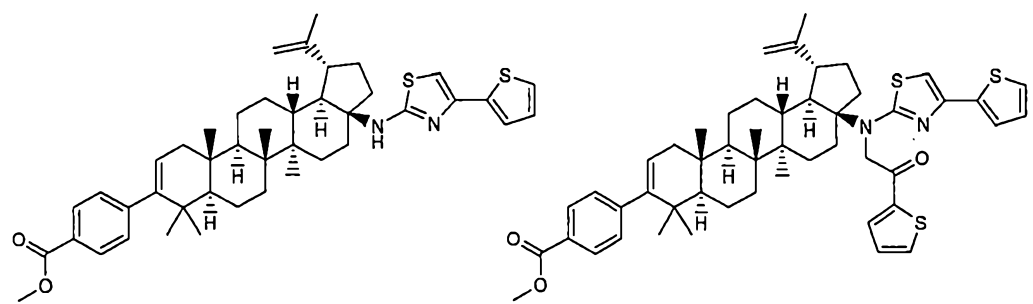
H), 3.03 (dt, $J=5.0, 10.9$ Hz, 1 H), 2.54 (d, $J=14.0$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J=8.1, 12.7$ Hz, 1 H), 2.31-2.22 (m, 1 H), 2.16 (dd, $J=6.3, 17.2$ Hz, 1 H), 2.09-1.96 (m, 1 H), 1.92-1.80 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.69 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 1.58 (br. S., 1 H), 1.53-1.42 (m, 8 H), 1.39 (s, 9 H), 1.28 (s, 2 H), 1.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 1.13 (d, $J=13.7$ Hz, 1 H), 1.08 (s, 4 H), 1.04 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 (br. S., 3 H), 0.95 (br. S., 3 H)。¹³C NMR (126 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 170.9, 167.4, 151.7, 149.5, 148.3, 145.6, 129.9, 128.8, 126.5, 124.0, 110.5, 96.6, 68.0, 52.7, 50.0, 49.3, 44.9, 41.5, 41.5, 40.3, 37.2, 36.1, 36.0, 33.5, 33.4, 32.3, 29.2, 29.2, 28.5, 27.0, 26.8, 24.9, 20.8, 20.7, 19.4, 19.3, 16.1, 15.4, 14.1。

實例 186

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(噻吩-3-基)乙基)(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(噻吩-3-基)乙基)(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。

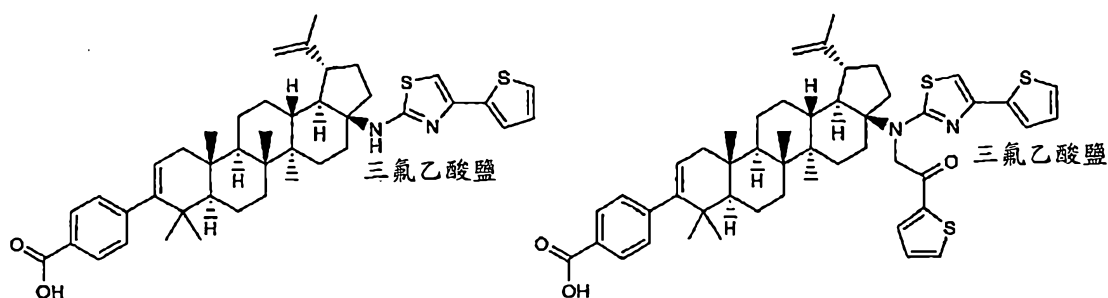


向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-硫脲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(150 mg, 0.249 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.217 mL, 1.244 mmol)及2-溴-1-(噻吩-3-基)乙酮(77 mg, 0.373 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。18小時後，將反應混合物傾入含有H₂O(5 mL)之分液漏斗中且用EtOAc(50 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮成白色固體。將該物質再溶解於DCM(3 mL)中。添加MeOH且濃縮混合物以移除大部分DCM。過濾所得白色沈澱物，用冷MeOH洗滌，且在真空烘箱中乾燥，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯與4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(噻吩-3-基)乙基)(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯之4:1混合物(如藉由HPLC積分所測定)(134 mg, 82%產率)。LC/MS: 分別為m/e 709.3 (M+H)⁺, 3.62 min及m/e 833.3 (M+H)⁺, 2.63 min(方法9)。逆相分析型HPLC顯示主要產物(rt=16.04 min (m/e 709.3 (M+H)⁺))與次要產物(rt=15.42 min (m/e 833.3 (M+H)⁺))之比率為80%:20%(使用分析型HPLC方法2)。

步驟2. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽及4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(噻吩-3-基)乙基)(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽。



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(119.36 mg, 0.168 mmol)及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(噻吩-3-基)乙基)(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(29.84 mg, 0.036 mmol)於 THF(3 mL)中之混合物中添加單水合氫氧化鋰(25.4 mg, 0.606 mmol)之水(1 mL)溶液。將反應加熱至 75℃後

維持6小時。濃縮反應混合物，再溶解於MeOH(2 mL)及THF(1 mL)中，過濾，接著注射(注射2次)於逆相HPLC上以供使用製備型HPLC方法3加以純化，獲得4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(110.7 mg, 0.134 mmol, 80%產率)及4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(噻吩-3-基)乙基)(4-(噻吩-3-基)噻唑-2-基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(13.4 mg, 0.016 mmol, 9.52%產率)。

實例 186：LC/MS: m/e 695.3 ($M+H$)⁺, 2.92 min (方法 11)。

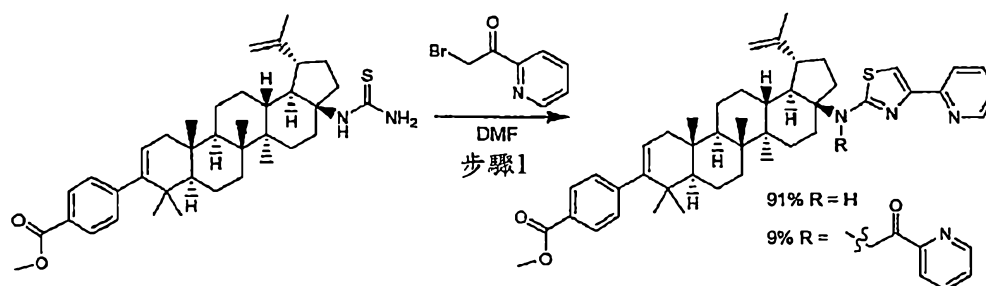
¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 8.12 (br. s., 1 H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.42-7.39 (m, 1 H), 7.38-7.36 (m, 1 H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 5.33 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 3.04 (dt, $J=5.0, 11.1$ Hz, 1 H), 2.58 (d, $J=14.0$ Hz, 1 H), 2.39 (dd, $J=7.9, 12.8$ Hz, 1 H), 2.33-2.25 (m, 1 H), 2.15 (dd, $J=6.4, 17.1$ Hz, 1 H), 2.06-1.98 (m, 1 H), 1.92-1.82 (m, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.70 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 1.64-1.56 (m, 1 H), 1.55-1.47 (m, 5 H), 1.46-1.37 (m, 5 H), 1.23 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H), 1.15 (d, $J=13.1$ Hz, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H),

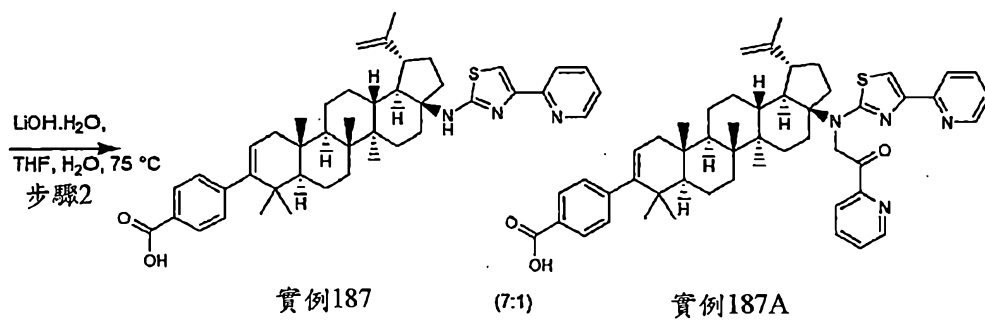
0.95 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H)。¹³C NMR (126 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 171.2, 167.1, 163.3, 149.3, 148.5, 145.9, 129.9, 128.8, 127.0, 126.9, 124.7, 124.4, 123.9, 117.4, 115.1, 110.4, 98.1, 68.0, 52.6, 50.0, 49.3, 45.0, 41.6, 41.5, 40.4, 37.2, 36.2, 36.0, 33.4, 32.6, 29.2, 29.2, 27.0, 26.9, 24.9, 20.8, 19.5, 19.2, 16.1, 15.3, 14.1。

實例 186A：LC/MS: *m/e* 818.4 (M+H)⁺, 2.50 min (方法 11)。

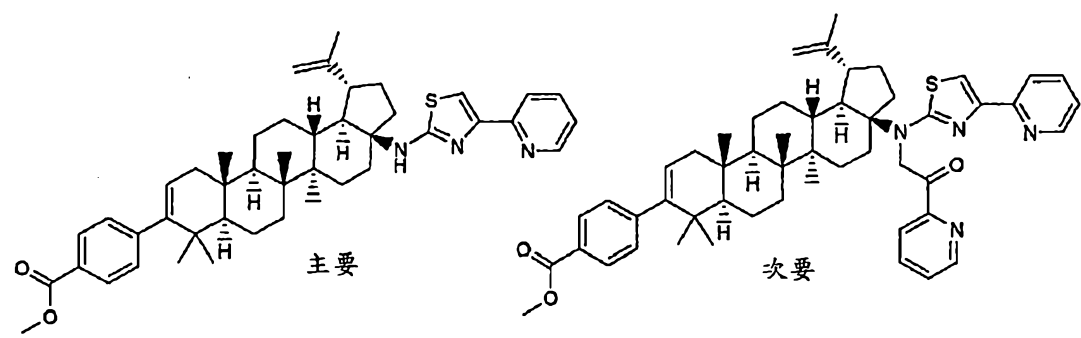
實例 187 及 實例 187A

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(吡啶-2-基)乙基)(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。





步驟1. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯及4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(吡啶-2-基)乙基)(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。

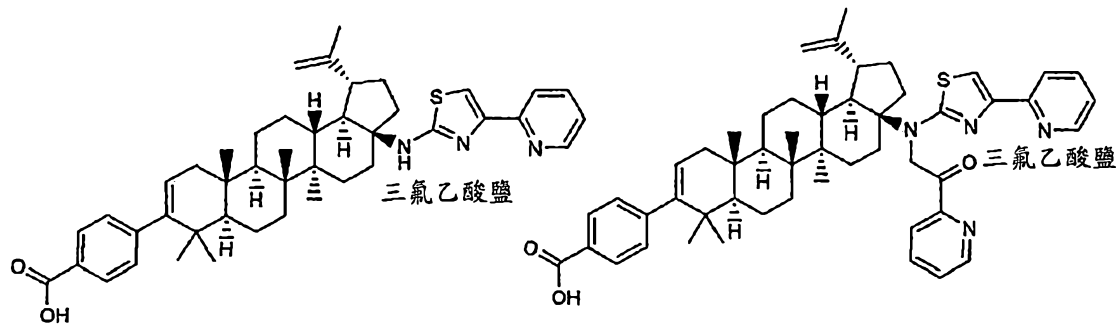


向4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-硫脲基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(150 mg, 0.249 mmol)之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.217 mL, 1.244 mmol)及

2-溴-1-(吡啶-2-基)乙酮氫溴酸鹽(116 mg, 0.373 mmol)。
 在室溫下攪拌反應混合物隔夜。18小時後，將反應混合物
 傾入含有 H₂O(5 mL)之分液漏斗中且用 EtOAc(50 mL)萃
 取。用鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄乾燥，過濾且濃縮成棕
 色固體。將該物質再溶解於 DCM(3 mL)中，添加 MeOH 並
 濃縮所得混合物以移除大部分 DCM。過濾所得白色沈澱
 物，用冷 MeOH 洗滌，且在真空烘箱中乾燥，獲得棕色固
 體 狀 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-
 5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(吡啶-2-基)噻
 唑-2-基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
 十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯與 4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-
 五甲基-3a-((2-側氧基-2-(吡啶-2-基)乙基)(4-(吡啶-
 2-基)噻唑-2-基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
 1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯之 91:9 混合物(如藉由
 HPLC 積分所測定)(137 mg, 76.57%產率)。LC/MS: 分別
 為 m/e 704.3 (M+H)⁺, 3.72 min 及 m/e 823.4 (M+H)⁺, 2.56
 min (方法 9)。逆相分析型 HPLC 顯示主要產物(rt=22.43
 min (m/e 704.3 (M+H)⁺))與次要產物(rt=23.61 min (m/e
 823.4 (M+H)⁺))之比率為 91%:9%(使用分析型 HPLC 方法
 1)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽及4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(吡啶-2-基)乙基)(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽。



向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(117.66 mg, 0.167 mmol) 及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(吡啶-2-基)乙基)(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(19.6 mg, 0.024 mmol)於 THF(3 mL)中之混合物中添加單水合氫氧化鋰

(25.2 mg, 0.602 mmol)之水(1 mL)溶液。將反應物加熱至 75°C 後維持 6 小時。濃縮反應混合物，再溶解於 MeOH(2 mL)及 THF(1 mL)中，過濾，接著注射於逆相 HPLC 上以供使用製備型 HPLC 方法 3 加以純化，獲得 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茚-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(70.2 mg, 0.085 mmol, 50.7%產率)及 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-側氧基-2-(吡啶-2-基)乙基)(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茚-9-基)苯甲酸三氟乙酸鹽(10.3 mg, 0.011 mmol, 6.86%產率)。

實例 187: LC/MS: m/e 690.3 ($M+H$)⁺, 2.53 min (方法 11)。

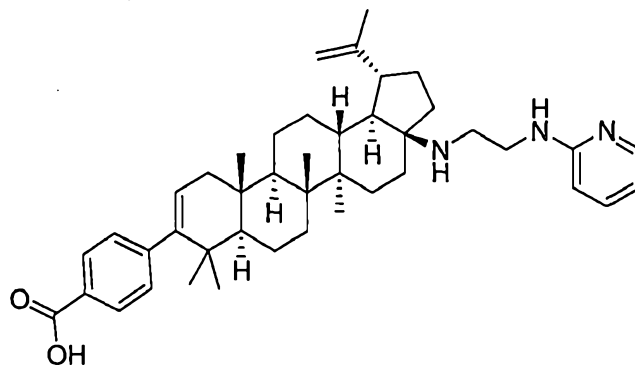
¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 9.67 (br. s., 1 H), 8.73 (td, $J=0.9, 5.0$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H), 7.96 (dt, $J=1.7, 7.9$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.40 (ddd, $J=0.9, 4.9, 7.6$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 5.33 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 2.99 (dt, $J=4.9, 11.0$ Hz, 1 H), 2.64-2.58 (m, 1 H), 2.41 (dd, $J=8.1, 12.7$ Hz, 1 H), 2.23 (dt, $J=3.1, 12.1$ Hz, 1 H), 2.16 (dd, $J=6.3, 17.2$ Hz, 1 H), 2.06-2.00 (m, 1 H), 1.90 (t,

$J=11.7$ Hz, 1 H), 1.85 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.70 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 1.64-1.55 (m, 1 H), 1.55-1.39 (m, 9 H), 1.30-1.21 (m, 1 H), 1.17 (d, $J=13.1$ Hz, 1 H), 1.08 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H)。 ^{13}C NMR (126MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 170.8, 167.4, 149.3, 148.4, 146.3, 145.9, 141.1, 138.6, 129.9, 128.8, 126.8, 123.9, 123.9, 121.2, 110.4, 104.8, 77.3, 68.1, 52.6, 49.9, 49.3, 45.2, 41.6, 41.5, 40.4, 37.2, 36.5, 36.0, 33.3, 32.7, 29.2, 29.2, 26.9, 24.9, 20.8, 19.4, 19.2, 16.1, 15.4, 14.2。

實例 187A：LC/MS: m/e 809.5 ($M+H$)⁺, 2.38 min (方法 11)。

實例 188

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-2-基氨基)乙基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



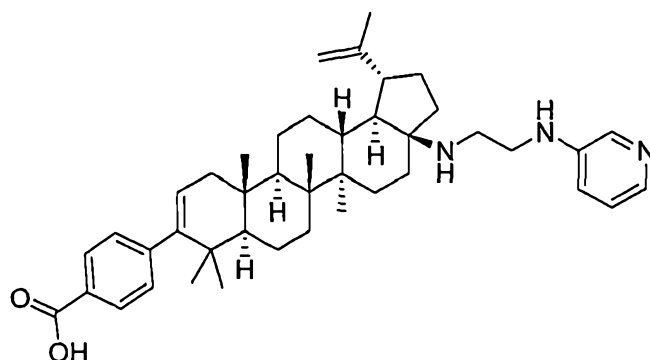
在 1 打蘭小瓶中，在氮氣下合併 (2R)-1-[(1R)-1-[雙(1,1-二甲基乙基)膦基]乙基]-2-(二環己基膦基)二茂鐵 (CAS#

158923-11-6)(2.101 mg, 3.79 μ mol)、乙酸鈹(II)(0.851 mg, 3.79 μ mol)及無水DME(0.5 mL)。將小瓶之內含物攪拌10分鐘，接著立即全部添加至獨立的1打蘭小瓶中所含之2-溴吡啶(0.012 g, 0.076 mmol)及第三丁醇鈉(0.032 g, 0.333 mmol)於無水DME(0.5 mL)中之獨立混合物中。極短暫(1分鐘)地攪拌所得混合物，接著添加TBDMSCl(0.025 g, 0.167 mmol)。短暫振盪小瓶，且一次性添加固體4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-胺基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯雙鹽酸鹽(0.050 g, 0.076 mmol)。最終添加後產生輕微放熱。將混合物加熱至110°C後維持15分鐘。LCMS指示起始物質基本上完全耗盡。向混合物中添加水(0.5 mL)及甲醇(1.5 mL)，且攪拌所得混合物2天。藉由逆相製備型HPLC使用製備型HPLC方法6純化粗混合物，獲得呈米色粉末狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(0.0092 g, 13.1%產率)。LCMS: m/e 650.4 ($M+H$)⁺, 3.76 min (方法16)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與MeOD之1:1混合物, MeOD鎖定) δ ppm 8.01 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.03-1.82 (m, 5H), 1.73

(s, 3H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.45-1.22 (m, 9H), 1.21-1.09 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.98 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H), 0.91-0.84 (m, $J=6.7, 3.4$ Hz, 1H)。

實例 189

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-3-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

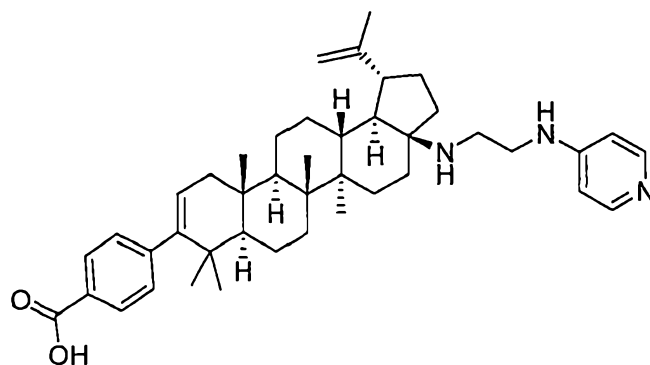


在 1 打蘭小瓶中，在氮氣下合併 (2R)-1-[(1R)-1-[雙(1,1-二甲基乙基)膦基]乙基]-2-(二環己基膦基)二茂鐵 (CAS# 158923-11-6) (2.101 mg, 3.79 μ mol)、乙酸鈹 (II) (0.851 mg, 3.79 μ mol) 及無水 DME (0.5 mL)。將小瓶之內含物攪拌 10 分鐘，接著立即全部添加至獨立的 1 打蘭小瓶中所含之 3-溴吡啶 (0.014 g, 0.091 mmol) 及 2.0 M 第三丁醇鈉之 THF 溶液 (0.167 mL, 0.333 mmol) 於無水 DME (0.333 mL) 中之獨立混合物中。極短暫 (1 分鐘) 地攪拌所得混合物，接著一次性添加固體 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-

基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯雙鹽酸鹽(0.050 g, 0.076 mmol)。將混合物加熱至110℃隔夜。向混合物中添加單水合氫氧化鋰(6.4 mg, 0.152 mmol)與水(0.2 mL)及甲醇(0.5 mL)，且攪拌所得混合物4天。藉由逆相製備型HPLC使用製備型HPLC方法7純化粗混合物，獲得呈米色粉末狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(0.0407 g, 57.5%產率)。LCMS: m/e 650.4 ($M+H$)⁺, 2.26 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之1:1混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 8.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J=8.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.9, 5.2$ Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.28 (dd, $J=6.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.70 (dt, $J=14.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.85 (td, $J=11.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.21-2.05 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 3H), 1.51-1.44 (m, 3H), 1.43-1.20 (m, 6H), 1.19-1.08 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 3H), 1.04-1.00 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95-0.88 (m, 7H)。

實例 190

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-4-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

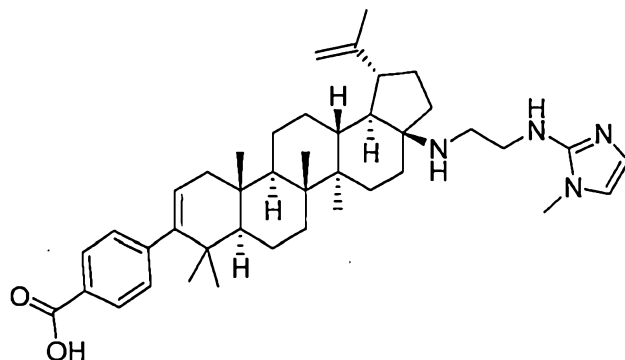


標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-3-基氨基)乙基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用 4-溴吡啶鹽酸鹽 (0.018 g, 0.091 mmol) 代替 3-溴吡啶，且額外採用 1.2 當量第三丁醇鈉於 THF 中之 2.0 M 溶液 (總共 5.6 當量, 0.212 mL, 0.424 mmol)。在使用製備型 HPLC 方法 7 進行逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈米色固體狀雙三氟乙酸鹽形式之產物 (74 mg, 54% 產率)。LCMS: m/e 650.4 ($M+H$)⁺, 3.85 min (方法 16)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 8.19-7.97 (m, 2H), 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.06 (br. s., 2H), 5.28 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.97 (dd, $J=10.4, 6.4$ Hz, 3H), 1.83 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H), 1.66-1.45 (m, 7H), 1.44-1.28 (m, 5H), 1.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 1.18-1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01

(s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

實例 191

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

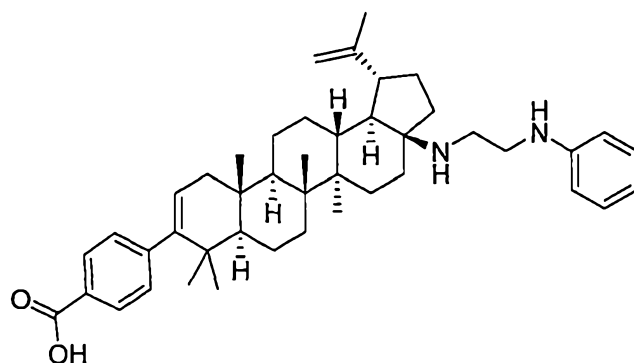


標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-3-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用 2-溴-1-甲基-1H-咪唑(0.015 g, 8.88 μ L, 0.091 mmol)代替 3-溴吡啶。此外，此實例不必添加 LiOH、水及甲醇，因為酯水解在胺化反應過程中自發地發生。在使用製備型 HPLC 方法 8 進行逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈米色固體狀雙三氟乙酸鹽形式之產物(38.1 mg, 51.5% 產率)。LCMS: m/e 653.4 ($M+H$)⁺, 3.88 min (方法 16)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.86

(s, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.28 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (br. s., 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.69 (br. s., 1H), 1.62-1.54 (m, 3H), 1.53-1.47 (m, 3H), 1.46-1.34 (m, 5H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.09-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H)。

實例 192

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(苯基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

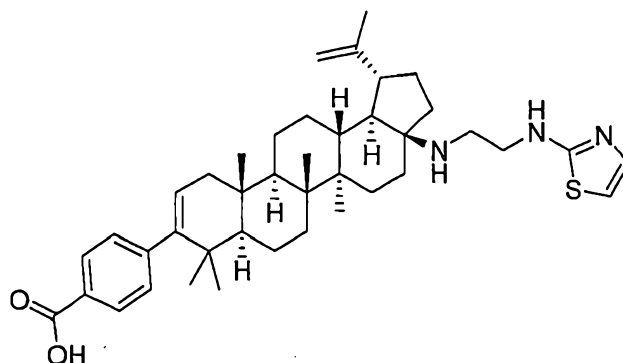


標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-3-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用溴苯(0.014 g, 9.58 μ L, 0.091 mmol)代替 3-溴吡啶。

在使用製備型 HPLC 方法 7 進行逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈米色固體狀雙三氟乙酸鹽形式之產物 (29.7 mg, 42% 產率)。LCMS: m/e 649.4 ($M+H$)⁺, 2.42 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 7.94-7.88 (m, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.20-7.15 (m, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.82 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.82 (td, $J=11.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.90 (br. s., 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 1.64-1.46 (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 5H), 1.27-1.11 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

實例 193

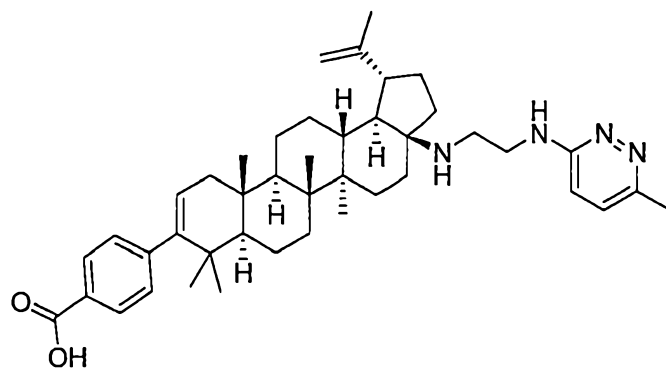
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(噻唑-2-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(吡啶-3-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用 2-溴噻唑(0.015 g, 0.091 mmol)代替 3-溴吡啶。在使用製備型 HPLC 方法 7 進行逆相製備型 HPLC 純化之後，分離得到呈米色固體狀雙三氟乙酸鹽形式之產物(12.8 mg, 18%產率)。LCMS: m/e 656.4 ($M+H$)⁺, 2.38 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 3.69 (dd, $J=9.9, 5.3$ Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.13 (dd, $J=17.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.01-1.79 (m, 6H), 1.73 (s, 4H), 1.70-1.46 (m, 8H), 1.46-1.27 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

實例 194

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(6-甲基噻嗪-3-基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

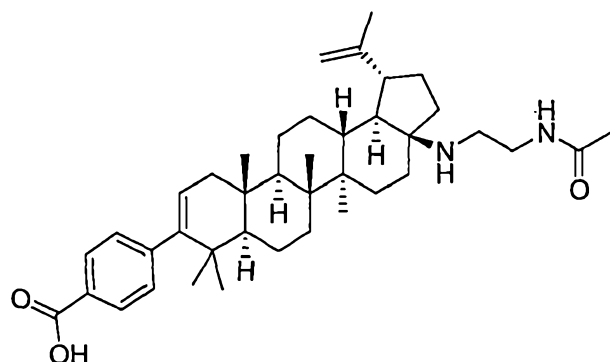


在1打蘭小瓶中，在氮氣下合併(2R)-1-[(1R)-1-[雙(1,1-二甲基乙基)膦基]乙基]-2-(二環己基膦基)二茂鐵(CAS# 158923-11-6)(2.52 mg, 4.55 μ mol)、乙酸鈹(II)(1.02 mg, 4.55 μ mol)及無水DME(0.5 ml)。將小瓶之內含物攪拌10分鐘，接著立即全部添加至獨立的1打蘭小瓶中所含之3-溴-6-甲基嘧啶(0.017 g, 0.100 mmol)及2.0 M第三丁醇鈉之THF溶液(0.200 mL, 0.400 mmol)於無水DME(0.500 mL)中之獨立混合物中。極短暫(1分鐘)地攪拌所得混合物，接著一次性添加固體4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-胺基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯雙鹽酸鹽(0.060 g, 0.091 mmol)。將混合物加熱至110 $^{\circ}$ C隔夜。首先藉由逆相製備型HPLC使用製備型HPLC方法9反覆純化粗混合物，接著藉由製備型HPLC方法10再純化，獲得呈白色玻璃樣固體狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(0.0070 g, 8.3%產率)。LCMS: m/e 665.5 ($M+H$) $^{+}$, 2.22 min (方法11)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與MeOD之1:1混合物, MeOD鎖定) δ ppm 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.32-7.23

(m, 1H), 7.18 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.27 (dd, $J=6.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.84 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12 (dd, $J=16.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.18-1.06 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.92-0.89 (m, 3H)。

實例 195

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-乙醯胺基乙基胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

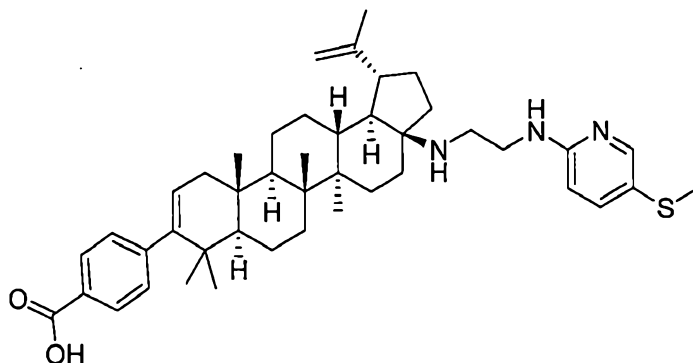


標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(6-甲基噻嗪-3-基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相似之程序製

備，例外為使用4-溴嘧啶(0.016 g, 0.100 mmol)代替3-溴-6-甲基嘧啶。反應不產生預定產物，而是產生副產物標題化合物作為主要分離物。藉由逆相製備型HPLC首先使用製備型HPLC方法9反覆純化粗混合物，接著藉由製備型HPLC方法10再純化，獲得呈白色玻璃樣固體狀單三氟乙酸鹽形式之標題化合物(7.5 mg, 9.6%產率)。LCMS: m/e 615.5 ($M+H$)⁺, 2.42 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與MeOD之1:1混合物, MeOD鎖定) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.94-7.84 (m, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24-7.13 (m, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (br. s., 2H), 3.18 (br. s., 2H), 2.71 (td, $J=11.1, 6.3$ Hz, 2H), 2.12-1.92 (m, 6H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.76-1.66 (m, 5H), 1.66-1.43 (m, 9H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.24 (br. s., 2H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (br. s., 3H)。

實例 196

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(5-(甲基硫)吡啶-2-基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。

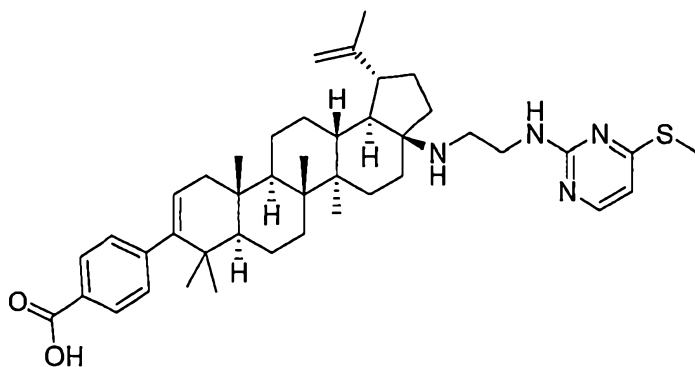


標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(6-甲基噻嗪-3-基氨基)乙基氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用 2-溴-5-(甲基硫)吡啶 (0.020 g, 0.100 mmol) 代替 3-溴-6-甲基噻嗪。藉由逆相製備型 HPLC 首先使用製備型 HPLC 方法 9 反覆純化粗混合物，接著藉由製備型 HPLC 方法 10 再純化，獲得呈白色玻璃樣固體狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (5.2 mg, 5.9% 產率)。LCMS: m/e 696.5 ($M+H$)⁺, 2.34 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 8.03 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=6.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (dd, $J=17.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.65-1.44 (m, 7H), 1.44-1.33 (m, 3H), 1.33-1.12 (m, 7H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (br. s., 3H), 0.91 (br. s., 3H), 0.87 (s, 3H)。

實例 197

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-

五甲基-3a-(2-(4-(甲基硫)嘧啶-2-基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

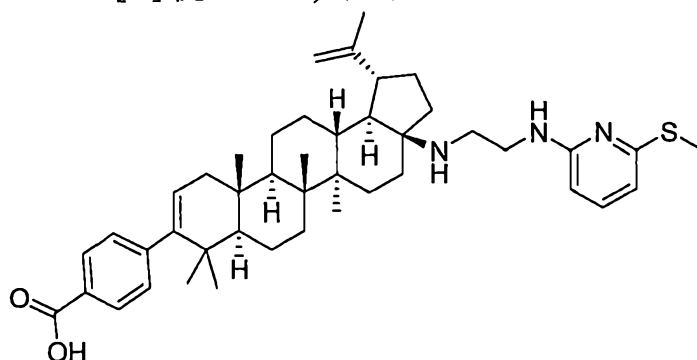


標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(6-甲基噻嗪-3-基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用 2-氯-4-(甲基硫)嘧啶(0.016 g, 0.100 mmol)代替 3-溴-6-甲基噻嗪。藉由逆相製備型 HPLC 首先使用製備型 HPLC 方法 9 反覆純化粗混合物，接著藉由製備型 HPLC 方法 10 再純化，獲得呈白色玻璃樣固體狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(12.0 mg, 14% 產率)。LCMS: m/e 697.5 ($M+H$)⁺, 2.30 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物, $MeOD$ 鎖定) δ ppm 7.99-7.85 (m, 3H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.75-6.63 (m, 1H), 5.26 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 3.96 (s, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.25 (br. s., 1H), 2.72 (br. s., 1H), 2.55 (s, 3H), 2.10 (dd, $J=17.1, 6.4$ Hz, 1H),

2.04 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.68-1.49 (m, 5H), 1.46 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.42-1.18 (m, 7H), 1.18-1.06 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (br. s., 3H)。

實例 198

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(6-(甲基硫)吡啶-2-基氨基)乙基氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

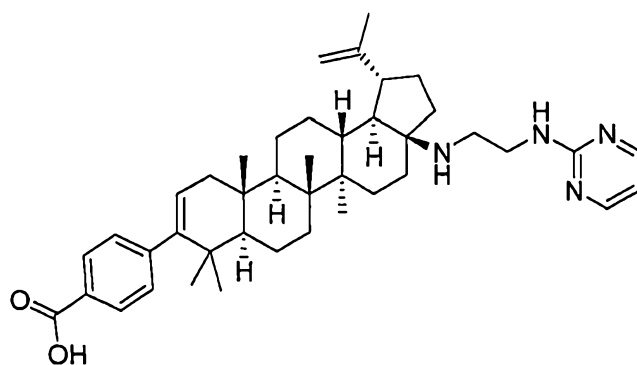


標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(6-甲基噻嗪-3-基氨基)乙基氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用 2-溴-6-(甲基硫)吡啶 (0.020 g, 0.100 mmol) 代替 3-溴-6-(甲基硫)吡啶 (0.020 g, 0.100 mmol) 代替 3-溴-6-甲基噻嗪。藉由逆相製備型 HPLC 首先使用製備型 HPLC 方法 9 反覆純化粗混合物，接著藉由製備型 HPLC 方法 10 再純化，獲得呈白色玻璃樣固體狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (10.3 mg, 12% 產率)。LCMS: m/e 696.5

(M+H)⁺, 2.34 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃與 MeOD 之 1:1 混合物, MeOD 鎖定) δ ppm 7.95-7.85 (m, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.53 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.96 (s, 1H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08-1.86 (m, 6H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.69-1.52 (m, 5H), 1.52-1.31 (m, 6H), 1.31-1.07 (m, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.95-0.83 (m, 9H), 0.57 (s, 3H)。

實例 199

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(嘓啶-2-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

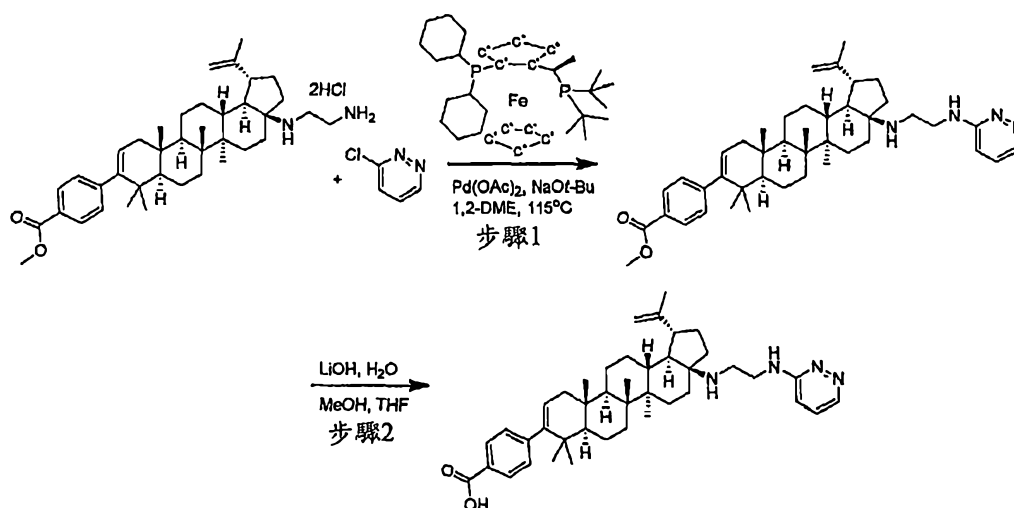


標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(6-甲基嘓啶-3-基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相似之程序製

備，例外為使用2-溴嘓啶(0.016 g, 0.100 mmol)代替3-溴-6-甲基嘓啶。藉由逆相製備型HPLC首先使用製備型HPLC方法9反覆純化粗混合物，接著藉由製備型HPLC方法10再純化，獲得呈白色玻璃樣固體狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(8.0 mg, 8.2%產率)。LCMS: m/e 651.5 ($M+H$)⁺, 2.27 min (方法11)。

實例 200

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(嘓啶-3-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(嘓啶-3-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。

標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-

五甲基-3a-(2-(6-甲基噻嗪-3-基胺基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用3-氯噻嗪(0.011 g, 0.100 mmol)代替3-溴-6-甲基噻嗪。藉由逆相製備型HPLC使用製備型HPLC方法9純化粗混合物，獲得呈白色玻璃樣固體狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(4.9 mg, 6.0%產率)。LCMS: m/e 665.5 ($M+H$)⁺, 2.40 min (方法11)。

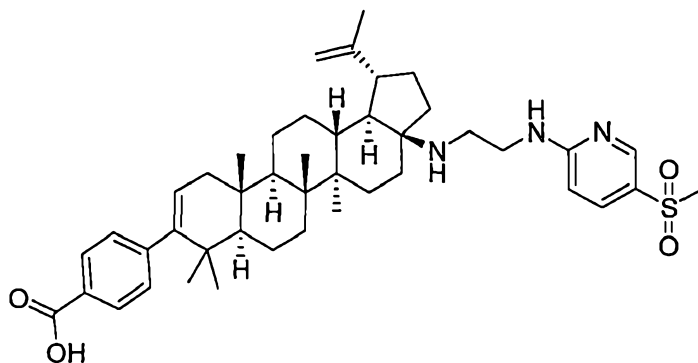
步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(噻嗪-3-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

在室溫下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(噻嗪-3-基胺基)乙基胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯及單水合氫氧化鋰(2.3 mg, 0.055 mmol)於水(0.5 mL)、THF(0.25 mL)及MeOH(0.25 mL)之混合物中之溶液攪拌2.5天。藉由逆相製備型HPLC使用製備型HPLC方法10純化粗混合物，獲得呈白色固體狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(5.0 mg, 100%產率)。LCMS: m/e 651.5 ($M+H$)⁺, 2.26 min (方法11)。

實例 201

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-

五甲基-3a-(2-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基氨基)乙基氨基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸。



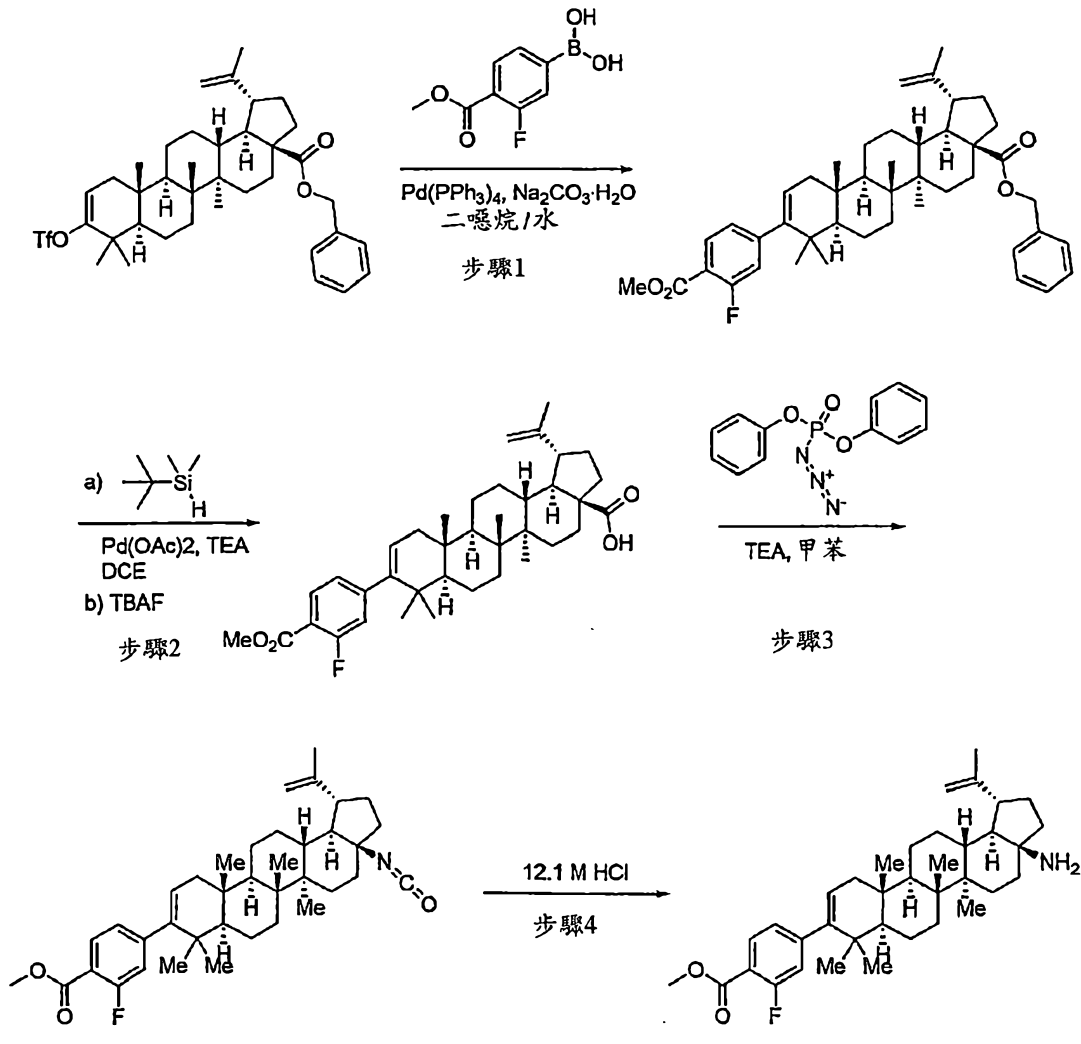
標題化合物係按照與關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-(2-(噻嗪-3-基氨基)乙基氨基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述相似之程序製備，例外為使用 2-溴-5-(甲基磺醯基)吡啶(0.024 g, 0.100 mmol)代替 3-氯噻嗪。藉由逆相製備型 HPLC 使用製備型 HPLC 方法 10 純化步驟 2 之粗混合物，獲得呈灰白色固體狀雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(10.6 mg，經兩個步驟之產率為 11.9%)。LCMS: m/e 728.5 ($M+H$)⁺, 2.22 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ 與 $MeOD$ 之 1:1 混合物， $MeOD$ 鎖定) δ ppm 8.61 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.42 (br. s., 1H), 3.37 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.70 (br. s., 1H), 2.14 (dd, $J=17.2$,

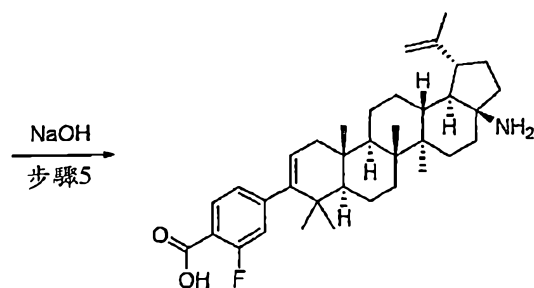
6.3 Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 5H), 1.91-1.77 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.71 (d, $J=17.4$ Hz, 2H), 1.65-1.47 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 3H), 1.34-1.11 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.93 (s, 3H)。

第6部分：氟苯甲酸衍生物

實例 A1

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸。





步驟 1. 製備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸苯甲酯

用 N_2 沖洗 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-9-(三氟甲基磺酰基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-甲酸苯甲酯 (4.0 g, 5.91 mmol)、3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基酮酸 (1.287 g, 6.50 mmol)、單水合碳酸鈉 (2.198 g, 17.73 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.205 g, 0.177 mmol) 於 1,4-二噁烷 (24 mL) 及水 (6 mL) 中之懸浮液，且將混合物加熱至回流。加熱 2 小時後，將混合物冷卻至室溫。用水 (40 mL) 稀釋混合物且用二氯甲烷 (3×40 mL) 萃取。用 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於 DCM 中且經矽藻土及矽膠之襯墊過濾，用 25% EtOAc/己烷溶液洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得深灰色發泡體狀標題化合物 (3.59 g, 5.27 mmol, 89% 產率)。粗產物不再經純化即用於下一步驟。 1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.80 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.29-7.42 (5 H, m),

6.96 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 6.91 (1 H, d, $J=11.9$ Hz), 5.28-5.33 (1 H, m), 5.16 (1 H, d, $J=12.5$ Hz), 5.09 (1 H, d, $J=12.2$ Hz), 4.73 (1 H, s), 4.59 (1 H, br. s.), 3.92 (3 H, s), 3.03 (1 H, td, $J=10.8, 4.7$ Hz), 2.20-2.33 (2 H, m), 2.09 (1 H, dd, $J=17.1, 6.4$ Hz), 1.81-1.97 (2 H, m), 1.68 (3 H, s), 0.96 (3 H, s), 0.92 (3 H, s), 0.92 (3 H, s), 0.91 (3 H, s), 0.81 (3 H, s), 0.79-1.75 (17 H, m)。

步驟 2. 製備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸。

向 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸苯甲酯 (3.59 g, 5.27 mmol) 於 DCE (25 mL) 中之溶液中添加 TEA (1.176 mL, 8.44 mmol)、第三丁基二甲基矽烷 (1.749 mL, 10.54 mmol) 及乙酸鈣(II) (0.118 g, 0.527 mmol)。用 N_2 沖洗混合物且加熱至 60°C 後維持 1 小時。將混合物冷卻至室溫且經矽藻土及矽膠塞過濾(用 25% EtOAc/己烷洗滌)。在減壓下濃縮濾液。用 25 mL 二噁烷稀釋殘餘物且添加 TBAF (75%, 於水中) (2.76 g, 7.91 mmol)。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘, 接著用 50 mL 1 N HCl 稀釋。藉由過濾收集所形成之固體且用水洗滌, 獲得白色固體狀標題化合物 (2.95 g, 4.99

mmol, 95%產率)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.83 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 6.90-7.00 (2 H, m), 5.34 (1 H, dd, $J=6.1, 1.6$ Hz), 4.77 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 4.64 (1 H, s), 3.94 (3 H, s), 3.04 (1 H, td, $J=10.7, 4.8$ Hz), 2.24-2.34 (2 H, m), 2.13 (1 H, dd, $J=17.3, 6.3$ Hz), 1.96-2.06 (2 H, m), 1.72 (3 H, s), 1.03 (3 H, s), 1.02 (3 H, s), 0.98 (3 H, s), 0.93-0.96 (6 H, m), 0.91-1.80 (17 H, m)。

步驟3. 製備2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。

向(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸(2.95 g, 4.99 mmol)於甲苯(50 mL)及TEA(1.39 mL, 9.99 mmol)中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(1.614 mL, 7.49 mmol), 且將混合物加熱至回流。3小時後, 在減壓下濃縮反應混合物, 吸附於矽膠, 且藉由急驟層析法使用0至10% EtOAc/己烷梯度進行純化, 獲得白色固體狀標題化合物。該物質不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.81 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 6.96 (1 H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 6.92 (1 H, dd, $J=11.9, 1.5$ Hz), 5.31 (1 H, dd, $J=6.3, 1.7$ Hz), 4.75 (1 H, s), 4.64 (1 H, s), 3.92 (3 H, s), 2.55 (1 H, td,

$J=10.8, 5.8$ Hz), 2.05-2.16 (2 H, m), 1.76-1.92 (4 H, m), 1.68 (3 H, s), 1.09-1.11 (3 H, m), 0.97 (3 H, s), 0.96 (3 H, s), 0.94 (3 H, s), 0.92 (3 H, s), 0.88-1.75 (16 H, m)。

步驟4. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯二鹽酸鹽。

向粗 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (2.93 g, 4.99 mmol) 於 THF (35 mL) 中之溶液中添加 12 N HCl (10 mL, 121 mmol)。攪拌混合物 24 小時後，用水 (100 mL) 稀釋混合物直至固體沈澱。藉由過濾收集固體且用水洗滌，得到灰白色固體狀標題化合物 (2.75 g, 4.33 mmol, 87% 產率)，其不再經純化即用於下一步驟。LCMS: m/e 562 ($M+H$)⁺, 1.96 min (方法 2)。

步驟5. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸

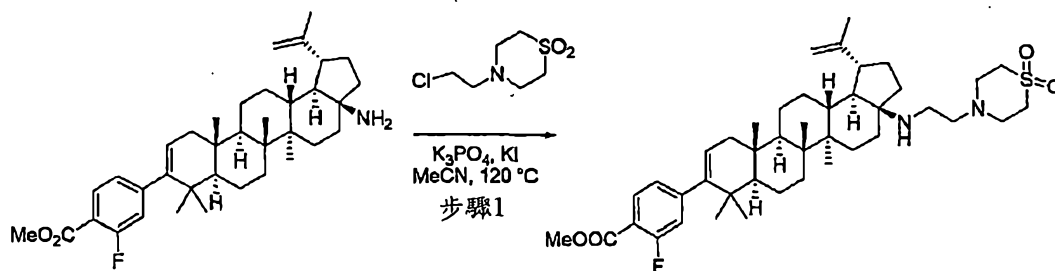
向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

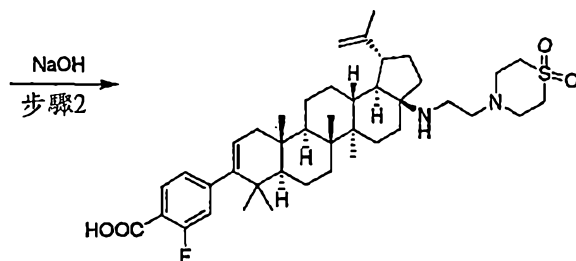
1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯(100 mg, 0.178 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(0.890 mL, 0.890 mmol)。添加NaOH後形成固體。將混合物加熱至60°C。加熱20分鐘後，混合物仍含有固體。用1 mL MeOH及2 mL二噁烷進一步稀釋混合物，接著加熱至60°C隔夜(固體不完全溶解)。

加熱21小時後，將混合物冷卻至室溫。用3 mL水稀釋混合物且藉由過濾收集剩餘固體，並且依序用水及乙醚洗滌，獲得白色固體狀4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸(67 mg, 0.113 mmol, 63.2%產率)。LCMS: m/e 548.4 (M+H)⁺, 2.29 min (方法11)。

實例 A2

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸鹽酸鹽





步驟1. 製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸甲酯

向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (319 mg, 0.533 mmol) 之可密封燒瓶中添加 4-(2-氯乙基)-硫代嗎啉 1,1-二氧化物鹽酸鹽 (385 mg, 1.644 mmol)、碘化鉀 (240 mg, 1.446 mmol) 及磷酸鉀鹽 (500 mg, 2.356 mmol)。用乙腈 (10 mL) 稀釋混合物，用 N_2 沖洗，接著密封小瓶且加熱至 120°C 後維持 115 小時。將混合物冷卻至室溫且直接藉由急驟層析法使用 0 至 5% MeOH/DCM 梯度加以純化。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮，獲得灰白色發泡體狀標題化合物 (0.308 g, 0.426 mmol, 80% 產率)。LCMS: m/e 723.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.94 min (方法 2)。

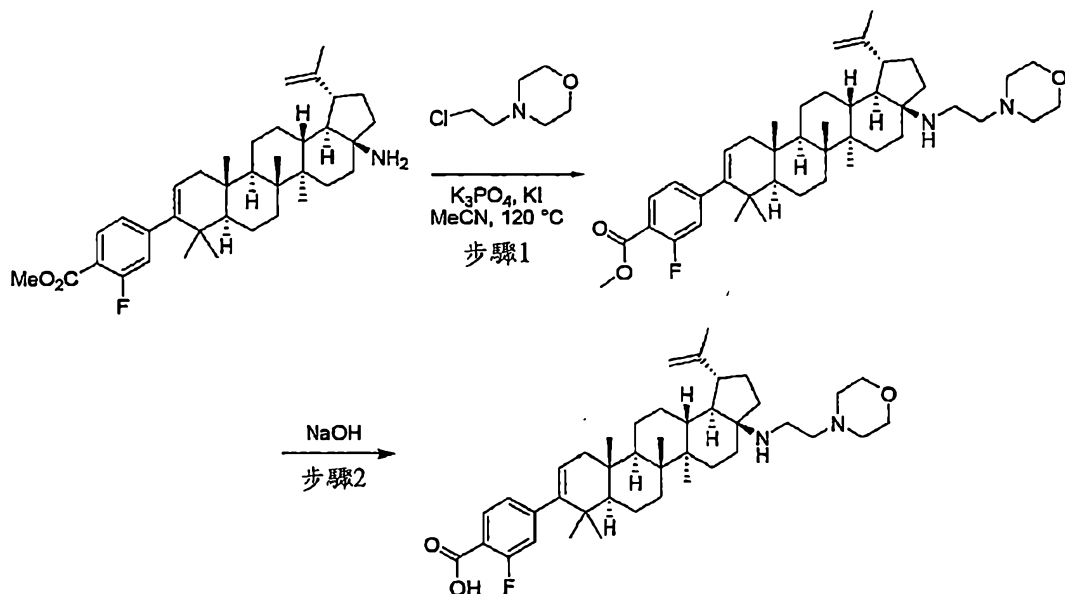
步驟2. 製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基]胺基]-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸鹽酸鹽。

向 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸甲酯(0.308 g, 0.426 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加1 N氫氧化鈉(2.130 mL, 2.130 mmol)。將混合物加熱至70°C後維持18小時，接著冷卻至室溫。向混合物中緩慢添加1 N HCl直至開始形成固體。藉由過濾收集固體且用水洗滌，獲得灰白色固體狀 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)乙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸鹽酸鹽(0.295 g, 0.396 mmol, 93%產率)。LCMS: m/e 709.5 ($M+H$)⁺, 1.66 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 7.96 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.09 (1 H, dd, $J=7.9, 1.5$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J=11.9$ Hz), 5.43 (1 H, d, $J=4.6$ Hz), 4.84 (1 H, s), 4.74 (1 H, s), 3.43-3.49 (1 H, m), 3.02-3.36 (11 H, m), 2.91-3.00 (1 H, m), 1.77 (3 H, s), 1.30 (3 H, s), 1.15 (3 H, s), 1.10 (3 H, s), 1.04 (3 H, s), 1.01 (3 H, s), 0.98-2.34 (22 H, m)。

實例 A3

製備 2- 氟 -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -3a-(2-嗎 啉 基 乙 基 胺 基)-1-(丙 -1-烯 -2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 。



步 驟 1. 製 備 2- 氟 -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -3a-(2-嗎 啉 基 乙 基 胺 基)-1-(丙 -1-烯 -2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯

向 含 有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a- 胺 基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基)-2-氟 苯 甲 酸 甲 酯 鹽 酸 鹽 (0.1 g , 0.167 mmol)之 可 密 封 燒 瓶 中 添 加 4-(2-氯 乙 基)-嗎 啉 鹽 酸 鹽 (0.093 g , 0.501 mmol)、 磷 酸 鉀 鹽 (0.156 g , 0.735 mmol)及 碘 化 鉀 (0.075 g , 0.451 mmol)。 用 乙 腈 (3 mL)稀 釋 混 合

物，用 N_2 沖洗，且密封小瓶並加熱至 $120^\circ C$ 。加熱混合物 16 小時後，將其冷卻至室溫。使粗產物吸附於矽膠，接著藉由急驟層析法使用 Thomson 12 g 矽膠管柱及 0 至 5% MeOH/DCM 梯度加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得灰白色發泡體狀 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (77 mg, 0.114 mmol, 68.3% 產率)。LCMS: m/e 675.5 ($M+H$)⁺, 1.91 min (方法 2)。

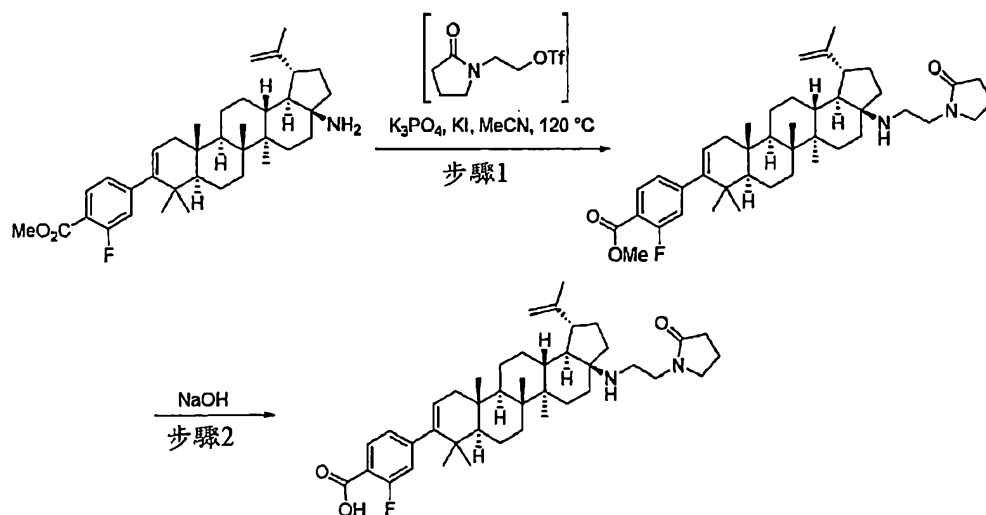
步驟 2. 製備 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

向 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (0.075 g, 0.111 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1 mL) 中之溶液中添加 NaOH (1 M) (0.5 mL, 0.500 mmol)。將混合物加熱至 $75^\circ C$ 後維持 15 小時，接著冷卻至室溫。藉由製備型 HPLC 純化混合物。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸(30 mg, 0.043 mmol, 38.8% 產率)。LCMS: m/e 661.5 ($M+H$)⁺, 1.66 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 7.96 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 7.09 (1 H, dd, $J=8.2, 1.2$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J=11.6$ Hz), 5.42 (1 H, d, $J=4.6$ Hz), 4.86 (1 H, s), 4.74 (1 H, s), 3.89-3.99 (4 H, m), 3.53-3.69 (4 H, m), 3.29 (4 H, br. s.), 2.81-2.90 (1 H, m), 1.77 (3 H, s), 1.23 (3 H, s), 1.13 (3 H, s), 1.08 (3 H, s), 1.04 (3 H, s), 1.01 (3 H, s), 0.85-2.26 (22 H, m)。

實例 A4

製備 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸。



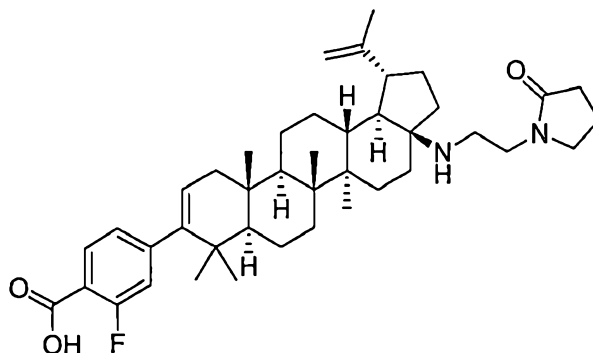
步驟 1. 製備 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]茛-9-基)苯甲酸甲酯

向含有 *N*-(2-羥乙基)-2-吡咯啉酮(0.5 mL, 4.42 mmol)之小瓶中添加 DMAP(0.054 g, 0.442 mmol)及 TEA(0.925 mL, 6.64 mmol)。用 *d*-三氯甲烷(10 mL)稀釋混合物且冷卻至 0°C，接著緩慢添加三氯甲磺酸酐(0.822 mL, 4.87 mmol)。隨著添加酸酐，混合物變成暗紅色。使混合物升溫至室溫且攪拌 45 分鐘。0.442 M 溶液直接用作以下反應之烷基化劑。

向含有 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-胺基-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯(50 mg, 0.089 mmol)之可密封燒瓶中添加碘化鉀(39.9 mg, 0.240 mmol)及磷酸鉀鹽(83 mg, 0.392 mmol)。用乙腈(1 mL)稀釋混合物且添加上述粗製烷基化溶液(1.007 mL, 0.445 mmol)。用 N₂ 沖洗混合物且密封小瓶並加熱至 120°C。加熱 15.5 小時後，將混合物冷卻至室溫。再添加 0.5 mL 粗製烷基化溶液且再次將混合物加熱至 120°C。70.25 小時後，將混合物冷卻至室溫。使混合物吸附於矽膠，且藉由急驟層析法使用 0 至 5% MeOH/DCM 梯度及 Thomson 12 g 矽膠管柱加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得黃色膜狀 2-氟-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-五甲基-3*a*-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-十八氫-1*H*-環戊并[*a*]萘-9-基)苯甲酸甲酯(25 mg, 0.037

mmol, 41.7%產率)。LCMS: m/e 673.5 ($M+H$)⁺, 2.03 min (方法2)。

步驟2. 製備2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

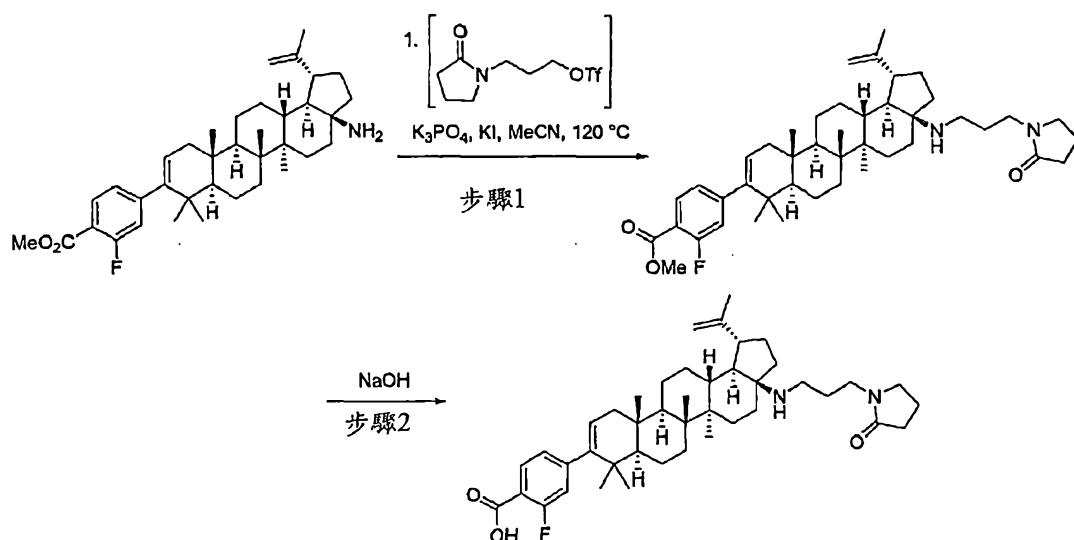


向2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.025 g, 0.037 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.5 mL, 0.500 mmol)。使混合物升溫至60℃後維持15.5小時，接著冷卻至室溫且藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(11 mg, 0.016 mmol, 42.2%產率)。LCMS: m/e 659.5 ($M+H$)⁺, 1.77 min

(方法2)。 ^1H NMR (500 MHz, 三氯甲烷- d) δ 7.82 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.54-3.43 (m, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 2.75-0.66 (m, 29H)。

實例 A5

製備 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。



步驟1. 製備 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。

向含有 1-(3-羥丙基)-2-吡咯啉酮 (0.5 mL, 3.84 mmol) 之

小瓶中添加 DMAP(0.047 g, 0.384 mmol) 及 TEA(0.803 mL, 5.76 mmol)。用 d-三氯甲烷(10 mL)稀釋混合物且冷卻至 0°C。向經冷卻之溶液中緩慢添加三氯甲磺酸酐(0.714 mL, 4.23 mmol)。隨著添加酸酐，混合物變成暗紅色。隨著冰浴融化，混合物緩慢升溫至室溫。在室溫下攪拌 1 小時後，¹HNMR 顯示不存在剩餘起始物質。粗反應混合物不經純化即直接用於以下反應中。

向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯(50 mg, 0.089 mmol)之可密封燒瓶中添加碘化鉀(39.9 mg, 0.240 mmol)及磷酸鉀鹽(83 mg, 0.392 mmol)。用乙腈(1 mL)稀釋混合物且添加三氯甲磺酸 3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙酯(上述粗製溶液)(1.0 mL, 0.384 mmol)。用 N₂ 沖洗混合物，接著密封小瓶並加熱至 120°C。加熱 15.5 小時後，將混合物冷卻至室溫。再添加 0.5 mL 含有三氯甲磺酸酯之上述粗製溶液且再次將混合物加熱至 120°C。再加熱混合物 70.25 小時後，將混合物冷卻至室溫。使混合物吸附於矽膠，且藉由急驟層析法使用 0 至 5% MeOH/DCM 梯度及 Thomson 12 g 矽膠管柱加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得黃色膜狀 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙基胺基)-1-(丙-1-

烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(16 mg, 0.023 mmol, 26.2%產率)。LCMS: m/e 687.5 ($M+H$)⁺, 2.04 min (方法2)。

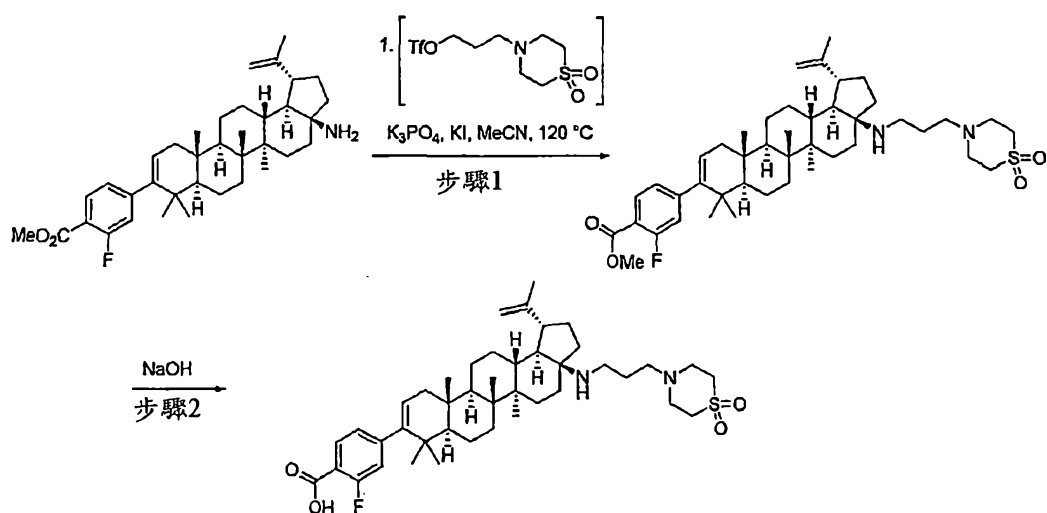
步驟2. 製備2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

向2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(16 mg, 0.023 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.25 mL, 0.250 mmol)。將混合物加熱至60°C隔夜後維持15.25小時,接著冷卻至室溫。將混合物直接裝載於製備型HPLC上以供純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮,獲得透明無色膜狀2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(6 mg, 8.02 μ mol, 34.5%產率)。LCMS: m/e 673.5 ($M+H$)⁺, 1.75 min (方法2)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ 7.96 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.42

(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.58-3.40 (m, 4H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 2.29-0.85 (m, 26H)。

實例 A6

製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸



步驟 1. 製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸甲酯

向含有 *N*-(3-羥丙基)硫代嗎啉-1,1-二氧化物 (0.15 g, 0.776 mmol) 之小瓶中添加 DMAP (9.48 mg, 0.078 mmol) 及

TEA(0.162 mL, 1.164 mmol)。用d-三氯甲烷(2 mL)稀釋混合物且冷卻至0℃。向經冷卻之溶液中緩慢添加三氯甲磺酸酐(0.144 mL, 0.854 mmol)。隨著添加酸酐，混合物變成橙色且變成不能充分攪拌的稠凝膠。2小時後，再用1 mL d-三氯甲烷稀釋混合物，且作為粗反應混合物直接用於以下反應中。

向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯(50 mg, 0.089 mmol)之可密封燒瓶中添加碘化鉀(39.9 mg, 0.240 mmol)及磷酸鉀鹽(83 mg, 0.392 mmol)。用乙腈(1 mL)稀釋混合物且添加以上粗反應混合物之溶液(1.718 mL, 0.445 mmol)。用N₂沖洗混合物且密封小瓶並加熱至120℃。攪拌混合物66小時後，將其冷卻至室溫。使混合物吸附於矽膠，且藉由急驟層析法使用12 g Thomson矽膠管柱及0至5% MeOH/DCM梯度加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得黃色膜狀 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸甲酯(43 mg, 0.058 mmol, 65.6%產率)。LCMS: m/e 737.5 (M+H)⁺, 1.88 min (方法2)。

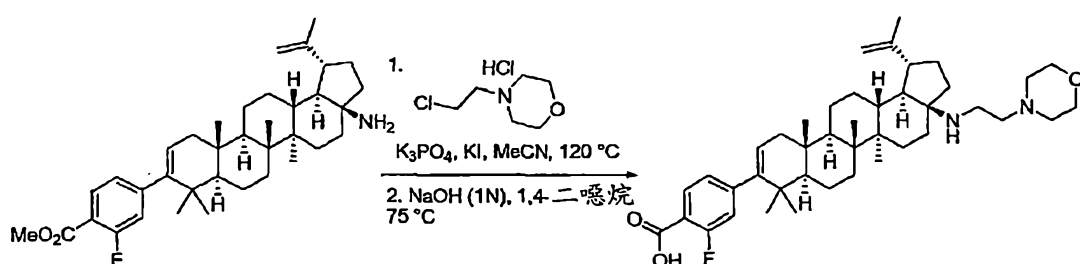
步驟 2. 製備 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸

向 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸甲酯 (0.043 g, 0.058 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1 mL) 中之溶液中添加 NaOH (1 M) (0.5 ml, 0.500 mmol)。將混合物加熱至 60°C 後維持 15.25 小時且冷卻至室溫。將混合物直接裝載於製備型 HPLC 上以供純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-二氧離子基-4-硫代嗎啉基)丙基]胺基]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(1-甲基乙烯基)-1H-環戊并[a]萘-9-基]-2-氟-苯甲酸 (13.2 mg, 0.017 mmol, 29.4% 產率)。
LCMS: m/e 723.5 ($M+H$)⁺, 1.62 min (方法 2)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸 d_4) δ 7.92 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.71 (br. s., 4H), 3.48 (br. s., 4H), 3.25 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 2.82 (br. s., 1H), 2.46-2.30 (m, 2H),

1.72 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 2.24-0.82 (m, 22H)。

實例 A7

製備 2- 氟 -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 2- 氟 -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (0.1 g, 0.167 mmol) 之可密封燒瓶中添加 4-(2-氯乙基)-嗎啉鹽酸鹽 (0.093 g, 0.501 mmol)、磷酸鉀鹽 (0.156 g, 0.735 mmol) 及碘化鉀 (0.075 g, 0.451 mmol)。用乙腈 (3 mL) 稀釋混合物，用氮氣沖洗，接著密封小瓶且加熱至 120 °C。加熱混合物 16 小時後，將混合物冷卻至室溫。使粗產物吸附於矽膠，接

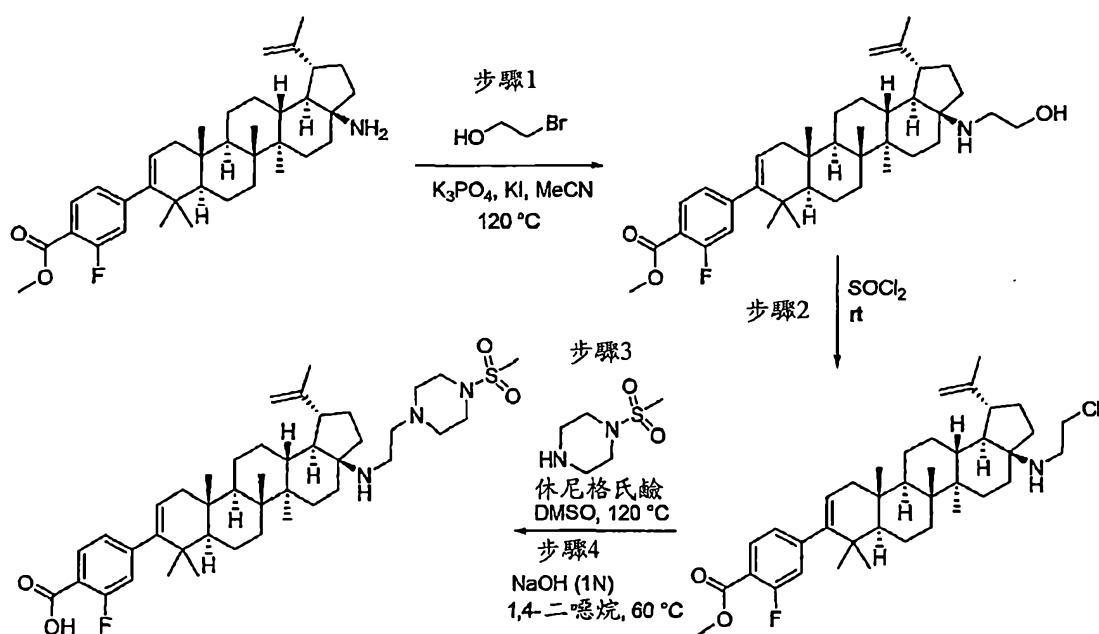
著藉由急驟層析法使用 Thomson 12 g 矽膠管柱及 0 至 5% 甲醇/二氯甲烷梯度加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得灰白色發泡體狀 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (77 mg, 0.114 mmol, 68.3% 產率)。LCMS: m/e 675.5 ($M+H$)⁺, 1.91 min (方法 2)。

步驟 2. 向 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (0.075 g, 0.111 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1 mL) 中之溶液中添加 NaOH (1 M) (0.5 mL, 0.500 mmol)。將混合物加熱至 75°C 後維持 15 小時，接著冷卻至室溫。用 1 N HCl (3 mL) 酸化混合物且在減壓下濃縮。用 15 mL 水稀釋殘餘物，且藉由過濾收集剩餘固體且依序用水及乙醚洗滌。將化合物溶解於 DMF 及甲醇中且藉由製備型 HPLC 加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-(2-嗎啉基乙基胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸 (30 mg, 0.043 mmol, 38.8% 產率)。LCMS: m/e 661.5 ($M+H$)⁺, 1.67 min (方法 2)。¹H

NMR (500 MHz, 乙酸 d_4) δ ppm 7.96 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 7.09 (1 H, dd, $J=8.2, 1.2$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J=11.6$ Hz), 5.42 (1 H, d, $J=4.6$ Hz), 4.86 (1 H, s), 4.74 (1 H, s), 3.89-3.99 (4 H, m), 3.53-3.69 (4 H, m), 3.29 (4 H, br. s.), 2.81-2.90 (1 H, m), 1.77 (3 H, s), 1.23 (3 H, s), 1.13 (3 H, s), 1.08 (3 H, s), 1.04 (3 H, s), 1.01 (3 H, s), 0.85-2.26 (22 H, m)。

實例 A8

製備 2- 氟 -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟1. 製備2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羥乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

向含有 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯鹽酸鹽(1.0 g, 1.671 mmol)之可密封燒瓶中添加碘化鉀(0.694 g, 4.18 mmol)、磷酸鉀鹽(1.774 g, 8.36 mmol)及2-溴乙醇(0.475 mL, 6.69 mmol)。用乙腈(15 mL)稀釋混合物，且密封小瓶並加熱至 120°C 後維持 21 小時，接著冷卻至室溫並用水(50 mL)稀釋。藉由過濾收集固體，接著用水洗滌。藉由矽膠急驟層析法使用 0 至 5% 甲醇/二氯甲烷梯度(混合物中添加有 0.1% 氫氧化銨)來純化固體。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮。使用 0 至 20% EtOAc/己烷梯度(混合物中添加有 0.1% TEA)第二次再純化產物。合併含有產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得灰白色固體狀 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羥乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.135 g, 0.223 mmol, 13% 產率)。LCMS: m/e 606.7 ($M+H$)⁺, 2.02 min (方法 2)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氟乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氟苯甲酸甲酯鹽酸鹽。

向含有 2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a-((2-羥乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.135 g, 0.223 mmol)之燒瓶中添加亞硫醯氯(2.5 ml, 34.3 mmol)。在室溫下攪拌透明無色溶液2.5小時，用水(20 mL)小心地淬滅反應，且藉由過濾收集所形成之固體並用水洗滌。分離得到呈灰白色固體狀之預期產物 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氯乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氯苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.173 g, 0.262 mmol, 117%產率)，其不再經純化即直接用於下一步驟。LCMS: m/e 624.6 ($M+H$)⁺, 2.42 min (方法11)。

步驟3. 製備 2-氯-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氯乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)-2-氯苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.147 g, 0.223 mmol)於DMSO(2 mL)中之懸浮液中添加1-甲烷磺醯基-哌嗪(0.073 g, 0.446 mmol)及休尼格氏鹼(0.195 mL, 1.115 mmol)。添加鹼後，固體溶解。將溶液加熱至

120℃後維持2小時，接著冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。依序用水(2×30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌所合併之有機層，接著經硫酸鎂乾燥。藉由過濾移除乾燥劑且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析法使用0至50%乙酸乙酯/己烷梯度(混合物中添加有0.1%三乙胺)來純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得灰白色固體狀2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.056 g, 0.074 mmol, 33.4%產率)。LCMS: m/e 752.7 ($M+H$)⁺, 1.95 min (方法2)。

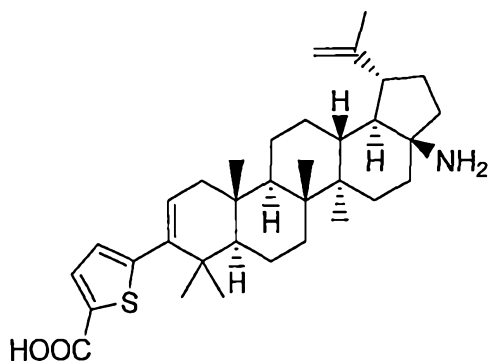
步驟4. 向2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(0.056 g, 0.074 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加NaOH(1 N)(0.372 mL, 0.372 mmol)。將混合物加熱至60℃後維持6.5小時，接著冷卻至室溫。用甲醇及1,4-二噁烷稀釋混合物，經玻璃棉塞過濾且藉由製備型HPLC加以純化。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得白色固體狀2-氟-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)

乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸 (30.1 mg, 0.039 mmol, 52.0%產率)。LCMS: m/e 738.6 ($M+H$)⁺, 1.66 min (方法2)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸 d_4) δ 7.92 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.38 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.59-3.25 (m, 8H), 3.15 (br. s., 4H), 2.90 (s, 3H), 2.94-2.81 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 2.23-0.83 (m, 22H)。

部分B. 胺(續)

實例B1

製備 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)噻吩-2-甲酸

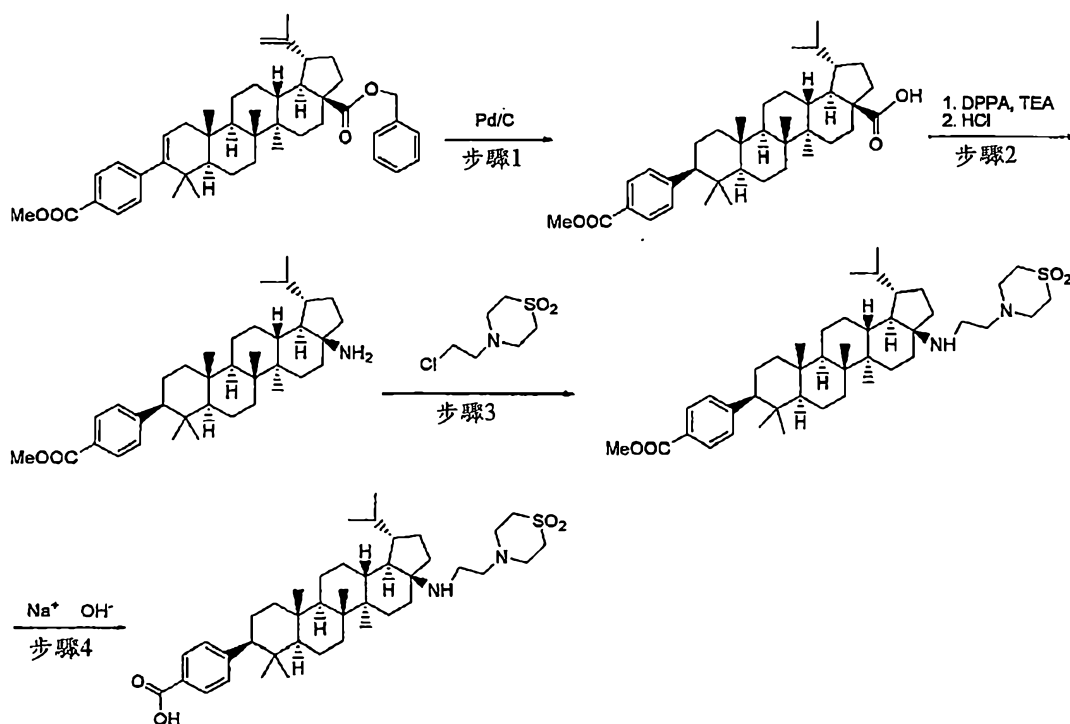


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]蒽-9-基)-2-氟苯甲酸所述之方法，在步驟1中5-(甲氧基羰基)噻吩-2-基酮酸作為偶合試劑來製備。分離得到白色固體狀產物(2.7 mg, 44%)。LCMS: m/e 536.30 ($M+H$)⁺, 2.25 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 7.77 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.79 (td, $J=10.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.35-2.13 (m, 4H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.83-1.07 (m, 14H), 1.77 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

實例 B2

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 (1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-

1-異丙基-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸

在 20°C 下，在 1 大氣壓氫氣下將鈀/碳 (67.4 mg, 0.063 mmol) 及 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸苯甲酯 (140 mg, 0.211 mmol) 於甲醇 (2 mL) 中之混合物攪拌 20 小時。經矽藻土墊過濾反應混合物以移除 Pd/C。在減壓下濃縮濾液，獲得白色固體狀標題化合物 (100 mg, 82%)。LCMS: m/e 577.33 ($M+H$)⁺, 3.22 min (方法 10)。

步驟 2. 製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

使 (1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-異丙基-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-3a-甲酸 (100 mg, 0.173 mmol)、疊氮磷酸二苯酯 (0.056 mL, 0.260 mmol) 及三乙胺 (0.072 mL, 0.520 mmol) 於甲苯 (4 mL) 中之混合物回流 18 小時。TLC 指示起始物質耗盡且形成所要產物。將混合物冷卻至室溫，經矽膠墊過濾且在減壓下濃縮濾液，產生無色油狀所要中間物。向含於 THF (4 mL) 中之此中間物 (70 mg, 0.122 mmol) 中添加 HCl (0.037 mL, 1.220 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 18 小時。藉由矽膠層析用 20% 至 70% 乙酸乙酯/己烷

純化反應混合物，獲得白色固體狀標題化合物 (50 mg，50%)。LCMS: m/e 548.49 ($M+H$)⁺, 2.58 min (方法 11)。

步驟 3. 製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

在 120°C 下將 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (50 mg，0.091 mmol)、4-(2-氯乙基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物 (54.1 mg，0.274 mmol)、磷酸鉀 (77 mg，0.365 mmol) 及碘化鉀 (36.4 mg，0.219 mmol) 於乙腈 (2 mL) 中之混合物加熱 20 小時。用蒸餾水 (5 mL) 淬滅反應混合物，用二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取，合併有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得黃色固體狀粗產物 (40 mg，62%)。LCMS: m/e 709.53 ($M+H$)⁺, 2.46 min (方法 11)。

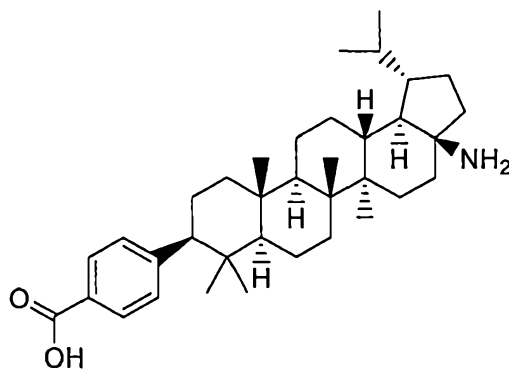
步驟 4. 製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

在 80°C 下，將 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (40 mg，0.056 mmol) 及氫氧化鈉 (0.564 mL，0.564 mmol) 於二噁烷 (1 mL) 中之混合物加熱 3 小時。過濾反應混

合物且藉由HPLC加以純化，獲得白色固體狀標題化合物 (30 mg, 73%)。LCMS: m/e 695.46 ($M+H$)⁺, 2.55 min (方法 10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.02 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.35-3.21 (m, 6H), 3.19-2.99 (m, 5H), 2.50 (dd, $J=13.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.34-1.01 (m, 26H), 1.28 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

實例 B3

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

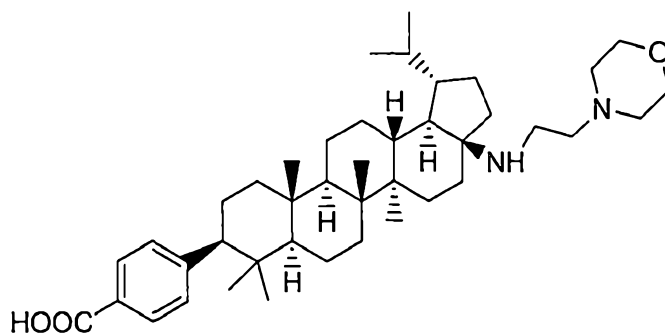


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)-2-氟苯甲酸所述之方法，在步驟5中使用 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并

[a]莢-9-基)苯甲酸甲酯作為起始物質來製備。分離得到白色固體狀產物(12 mg, 47%)。LCMS: m/e 532.43 ($M-H$)⁻, 2.37 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.84 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.42 (dd, $J=13.0$, 2.9 Hz, 1H), 2.18 (qd, $J=13.3$, 3.1 Hz, 1H), 2.07-1.24 (m, 25H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

實例 B4

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-嗎啉基乙基)胺基)二十氫-1H-環戊并[a]莢-9-基)苯甲酸

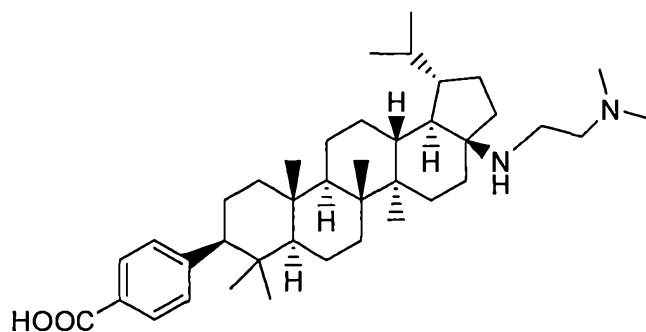


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]莢-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3中使用 4-(2-氯乙基)嗎啉作為烷化試劑來製備。分離得到無色油狀產物(4 mg, 39%)。LCMS: m/e 647.58 ($M+H$)⁺, 2.35 min (方法11)。¹H NMR (500

MHz, 乙酸) δ 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J=3.7$ Hz, 4H), 3.73-3.44 (m, 4H), 3.27 (br. s., 4H), 2.50 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.32-1.01 (m, 26H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

實例 B5

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

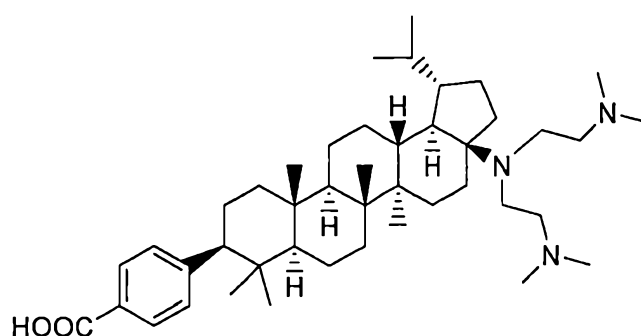


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3中使用2-氯-N,N-二甲基乙胺作為烷化試劑來製備。分離得到無色油狀產物(0.9 mg, 37%)。LCMS: m/e 605.56 ($M+H$)⁺, 2.35 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.34-1.04 (m,

26H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

實例 B6

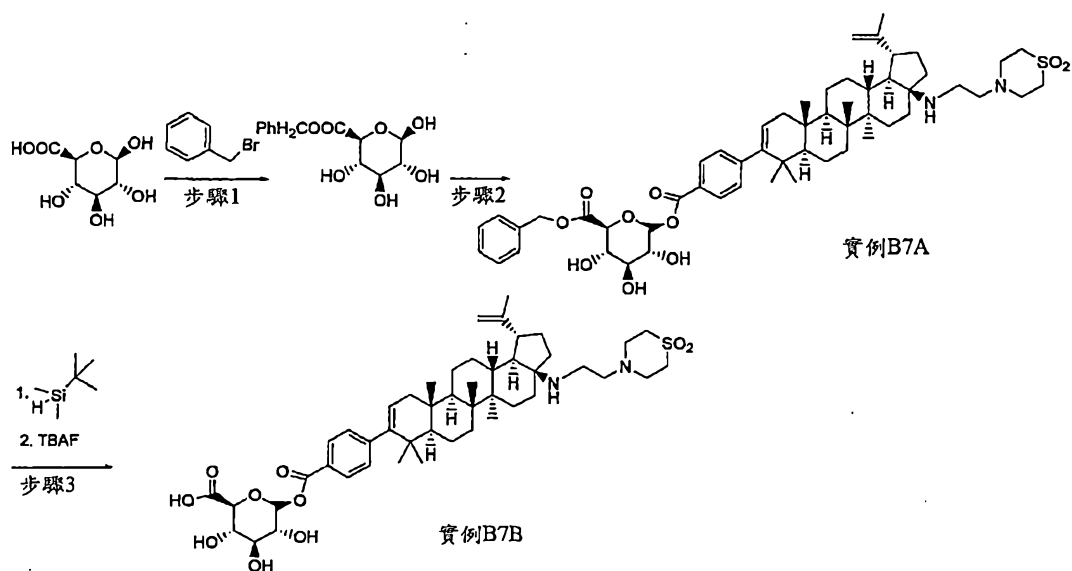
製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(雙(2-(二甲基氨基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



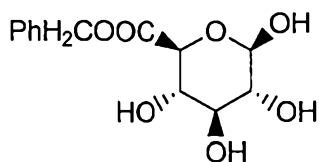
標題化合物係在製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(二甲基氨基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸時以副產物形式獲得。分離得到無色油狀產物(0.7 mg, 26%)。LCMS: m/e 676.63 ($M+H$)⁺, 2.33 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.33-4.09 (m, 4H), 3.85 (br. s., 3H), 3.73 (br. s., 1H), 3.40 (s, 6H), 3.01 (s, 6H), 2.50 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.37-1.04 (m, 26H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.8s (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

實例 B7A 及 實例 B7B

製 備 (2S,3S,4S,5R,6R)-6-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲醯基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸



步驟 1. 製備 (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-四羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸苯甲酯

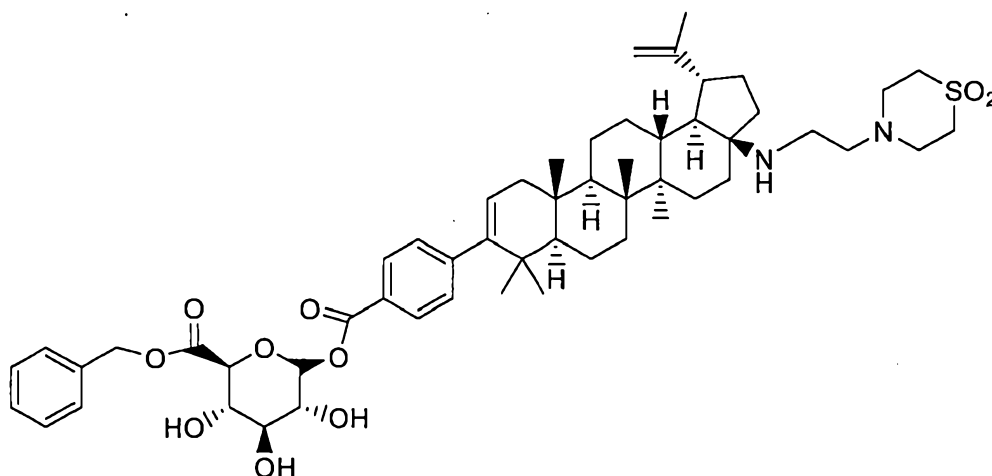


在 0°C 下向 (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-四羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸 (1 g, 5.15 mmol) 及 TBAF 之 THF 溶液 (6.18 mL, 6.18 mmol) 於 DMF (7 mL) 中之溶液中緩慢添加 (溴甲基) 苯 (0.925 g, 5.41 mmol)。使澄清溶液緩慢升溫至室溫且攪拌 17 小時。TLC 指示反應完畢 (20% iPrOH/CH₂Cl₂)。移除溶

劑，且藉由矽膠層析法用10%至20% iPrOH/CH₂Cl₂純化反應殘餘物，獲得無色油狀所要產物(950 mg，65%)。

LCMS: m/e 283.31 (M-H)⁻, 2.55 min (方法10)。

步驟2. 製備(2S,3S,4S,5R,6R)-6-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲醯基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸苯甲酯

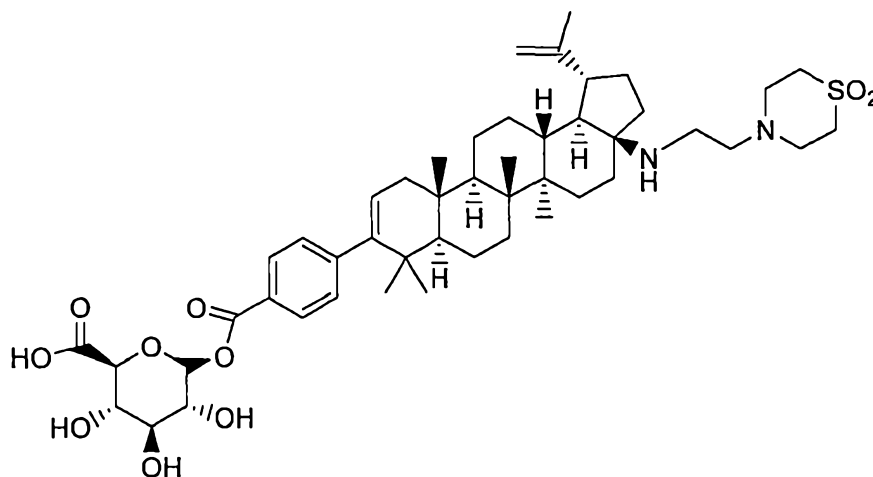


在室溫下將(2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-四羥基四氫-2H-哌喃-2-甲酸苯甲酯(61.7 mg，0.217 mmol)、4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(100 mg，0.145 mmol)、HATU(88 mg，0.232 mmol)及N-甲基嗎啉(0.048 mL，0.434 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物攪拌隔夜。過濾反應混合物，藉由製備型HPLC用乙腈/水/乙酸銨純化

澄清溶液，獲得白色固體狀所要產物 (20 mg, 14%)。

LCMS: m/e 957.7 ($M+H$)⁺, 2.36 min (方法 6)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.58-7.14 (m, 7H), 5.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.30 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.05-3.78 (m, 3H), 3.46 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.38-3.22 (m, 6H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.07 (br. s., 2H), 2.95 (dt, $J=10.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.42-1.01 (m, 22H), 1.77 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

步驟 3. 製備 (2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6 - ((4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - 二氧離子基硫代嗎啉基) 乙基) 胺基) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - 五甲基 - 1 - (丙 - 1 - 烯 - 2 - 基) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b - 十八氫 - 1H - 環戊并 [a] 萘 - 9 - 基) 苯甲醯基) 氧基) - 3, 4, 5 - 三羥基 四氫 - 2H - 呋喃 - 2 - 甲酸

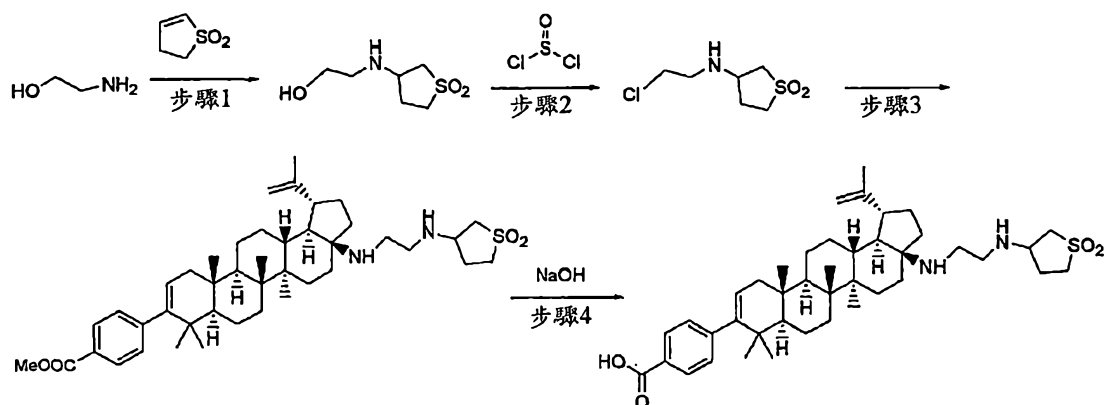


在 60 °C 下將 (2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6 - ((4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) - 3a - ((2 - (1, 1 - 二氧離子基硫代嗎啉基) 乙基) 胺基) - 5a, 5b, 8, 8, 11a - 五甲基 - 1 - (丙 - 1 - 烯 - 2 - 基) - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b -

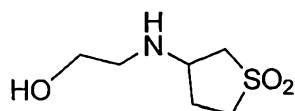
十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲鹽基)氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-甲酸苯甲酯(8 mg, 8.36 μ mol)、第三丁基二甲基矽烷(1.943 mg, 0.017 mmol)、乙酸鈮(3.75 mg, 0.017 mmol)及三乙胺(5.82 μ l, 0.042 mmol)於二氯乙烷(1 mL)中之混合物加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾並濃縮濾液，獲得殘餘物。向含有此殘餘物之THF(1.0 mL)中添加TBAF(10.93 mg, 0.042 mmol)，攪拌反應混合物1小時。接著藉由製備型HPLC純化反應混合物，獲得無色油狀所要產物(4 mg, 52%)。LCMS: m/e 867.69 ($M+H$)⁺, 2.42 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.40-4.16 (m, 1H), 4.02-3.76 (m, 3H), 3.46 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.37-3.22 (m, 6H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.07 (br. s., 2H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.37-1.03 (m, 22H), 1.76 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)。

實例 B8

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

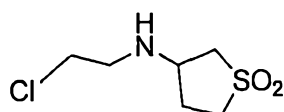


步驟 1. 製備 3-((2-羥乙基)胺基)四氫噻吩 1,1-二氧化物



在 78°C 下將 2-胺基乙醇 (310 mg, 5.08 mmol)、三乙胺 (514 mg, 5.08 mmol) 及 2,3-二氫噻吩 1,1-二氧化物 (200 mg, 1.693 mmol) 於乙醇 (3 mL) 中之混合物加熱 16 小時。TLC 指示起始物質耗盡且形成所要產物 (30% 甲醇/乙酸乙酯)。在減壓下濃縮反應混合物，藉由矽膠層析法用 0 至 35% 甲醇/乙酸乙酯純化殘餘物，獲得無色油狀標題化合物 (260 mg, 86%)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ 3.78-3.56 (m, 3H), 3.38-3.21 (m, 2H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.94 (dd, *J*=13.3, 6.0 Hz, 1H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.53-2.34 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 1H)。

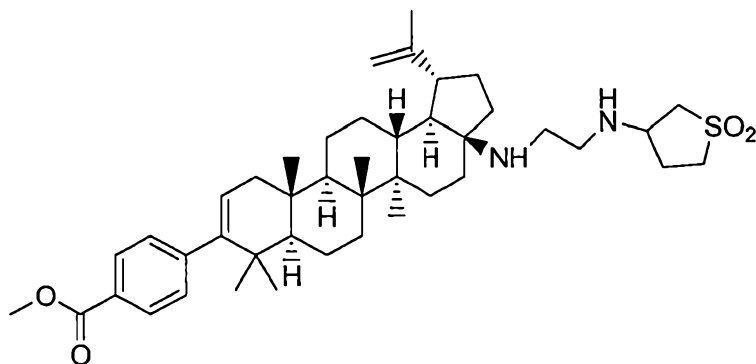
步驟 2. 製備 3-((2-氯乙基)胺基)四氫噻吩 1,1-二氧化物



在 78°C 下將 3-((2-羥乙基)胺基)四氫噻吩 1,1-二氧化物 (260 mg, 1.451 mmol) 及 二氯化硫 (863 mg, 7.25 mmol) 於

二氯乙烷(3 mL)中之混合物加熱3小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，獲得黑色油狀物。向此黑色油狀物中添加THF(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)，觀察到灰白色固體。過濾固體並收集，獲得灰色固體狀所要產物(230 mg, 80%)。LCMS: m/e 198.1 ($M+H$)⁺, 0.60 min (方法6)。

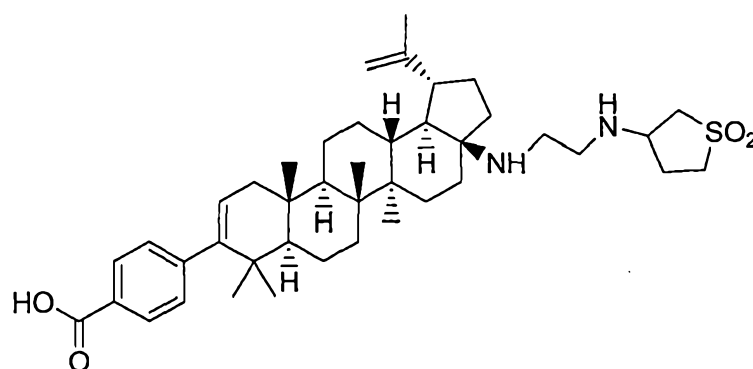
步驟3. 製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



在120℃下將4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(50 mg, 0.092 mmol)、3-((2-氯乙基)胺基)四氫噻吩1,1-二氧化物(45.4 mg, 0.230 mmol)、磷酸鉀(58.5 mg, 0.276 mmol)及碘化鉀(30.5 mg, 0.184 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物加熱18小時。用蒸餾水(3 mL)淬滅反應混合物，用二氯甲烷(3×3 mL)萃取，合併有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得白

色固體狀粗產物 (40 mg, 62%)。LCMS: m/e 705.48 ($M+H$)⁺, 2.44 min (方法 11)。

步驟 4. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

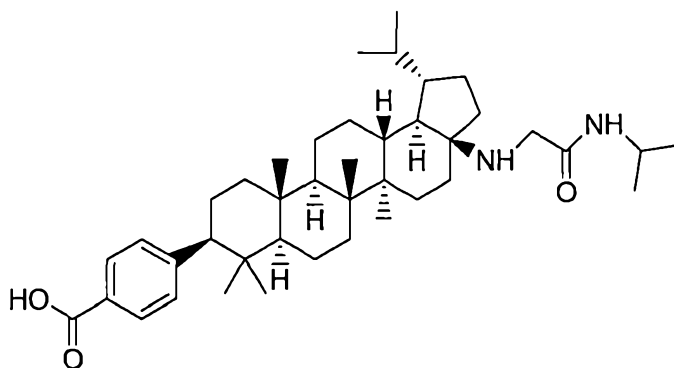


在 78°C 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯 (40 mg, 0.057 mmol) 及氫氧化鈉 (0.567 mL, 0.567 mmol) 於二噁烷 (1 mL) 中之混合物加熱 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾並藉由 HPLC 純化澄清溶液，獲得白色固體狀標題化合物 (26 mg, 63%)。LCMS: m/e 691.46 ($M+H$)⁺, 2.24 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.06 (quin, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.67-3.45 (m,

4H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.33-3.11 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.26-1.02 (m, 23H), 1.77 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

實例 B9

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

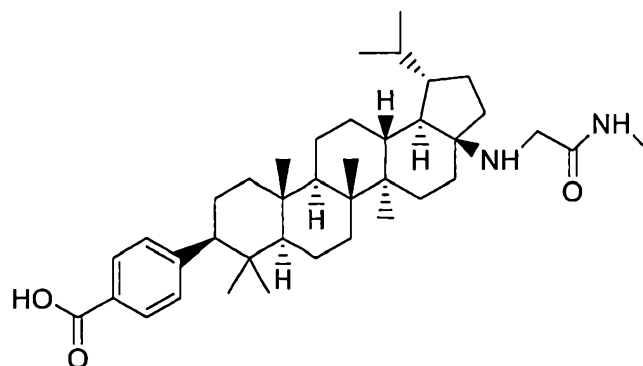


在室溫下，在 1 大氣壓氫氣下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(異丙基胺基)-2-側氧基乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸(15 mg, 0.024 mmol)及 Pd/C(7.61 mg, 7.16 μ mol)於甲醇(1 mL)及乙酸乙酯(1.000 mL)中之混合物攪拌 12 小時。過濾反應混合物並藉由 HPLC 純化溶液，獲得白色固體狀標題化合物(6 mg, 38%)。LCMS: m/e 633.48 ($M+H$)⁺, 2.62 min (方法 10)。¹H

NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.09 (quin, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J=13.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.34-1.05 (m, 26H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

實例 B10

製 備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基氨基)-2-側氧基乙基)胺基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

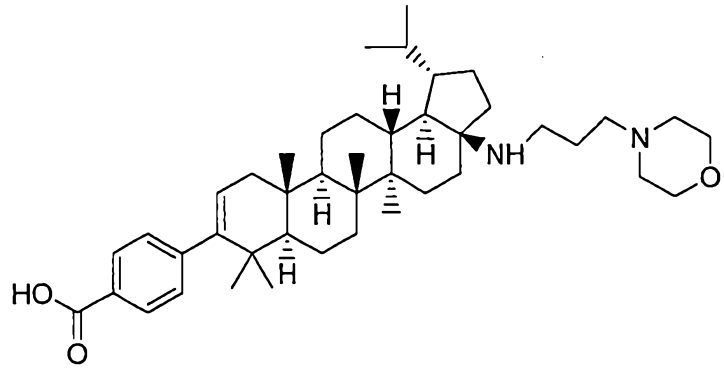


標 題 化 合 物 係 按 照 上 文 關 於 合 成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，使用4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基氨基)-2-側氧基乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸作為起始物質來製備。

分離得到白色固體狀產物 (3 mg , 28%) 。 LCMS: m/e 605.45 (M+H)⁺, 2.58 min (方法10) 。 ¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.02 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.22 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.50 (dd, J=13.1, 2.4 Hz, 1H), 2.35-1.02 (m, 26H), 1.28 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H) 。

實例 B11

製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((3-嗎啉基丙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

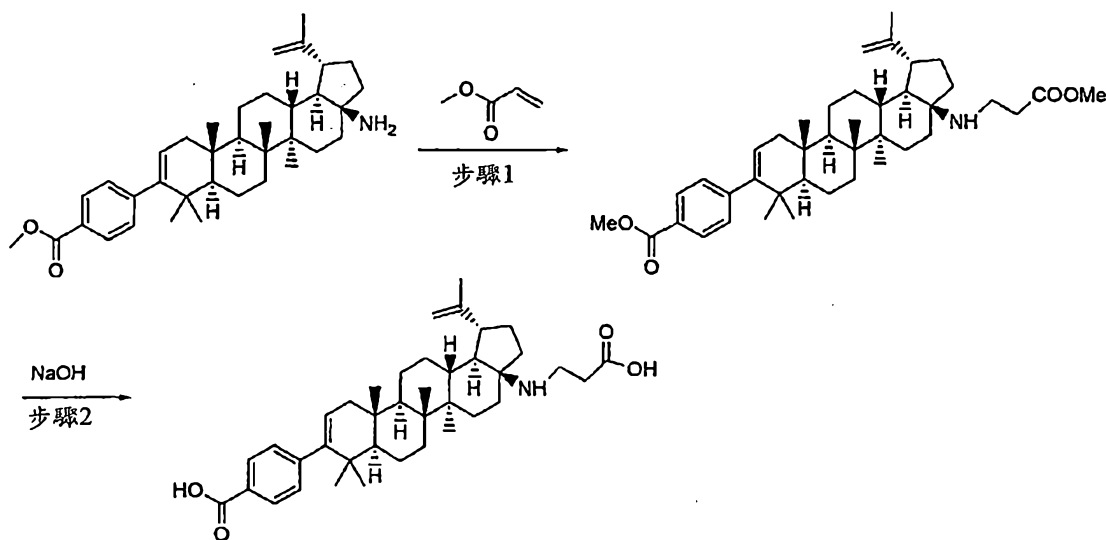


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，使用 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((3-嗎啉基丙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸作為起始物質來製備。分離得到白色固體狀產物(5 mg, 40%)。LCMS: m/e 659.55 ($M+H$)⁺, 2.86 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.98 (br. s., 4H), 3.47-3.14 (m, 6H), 2.58-2.34 (m, 1H), 2.30-1.04 (m, 27H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 4H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

實例 B12

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羧乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

使 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(20 mg, 0.037 mmol)、丙烯酸甲酯(0.013 mL, 0.147 mmol)及三乙胺(0.026 mL, 0.184 mmol)於乙醇(1 mL)中之混合物回流5小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著在減壓下濃縮，獲得黃色油狀所要產物(15 mg, 65%)。LCMS: m/e 630.43 (M+H)⁺, 3.81 min (方法10)。

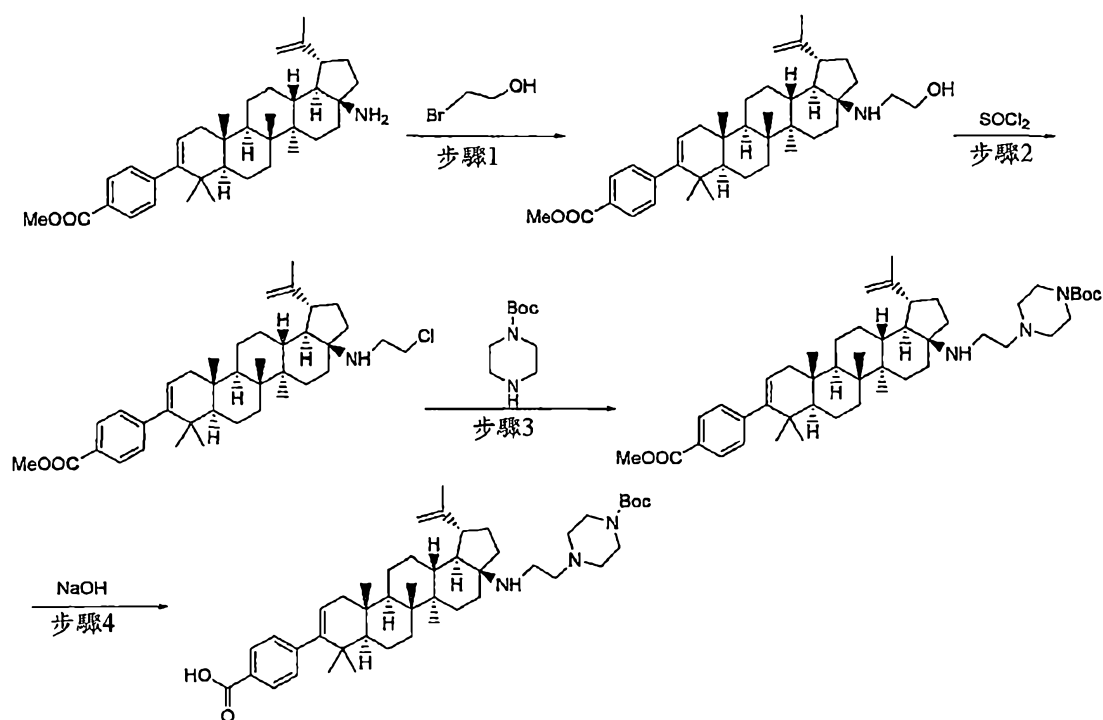
步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羧乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

在80℃下將4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-甲氧基-3-側氧基丙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(15 mg, 0.024 mmol)及氫氧化鈉(0.238 mL, 0.238 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫，接著過濾，藉由HPLC純化澄清溶液，獲得白色固體狀標題化合物(5 mg, 33%)。LCMS: m/e 602.43 (M+H)⁺, 2.25 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.04 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.37 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.39 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.17-3.02 (m,

1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.31-1.02 (m, 22H), 1.77 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

實例 B13

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-羥乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

在 120°C 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

3a- 胺基 -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 (1500 mg, 2.76 mmol)、2- 溴 乙 醇 (1034 mg, 8.27 mmol)、磷 酸 鉀 (1756 mg, 8.27 mmol) 及 碘 化 鉀 (916 mg, 5.52 mmol) 於 乙 腈 (10 mL) 中 之 混 合 物 加 熱 15 小 時。將 反 應 混 合 物 傾 入 蒸 餾 水 (40 mL) 中。過 濾 白 色 沉 澱 物 且 用 蒸 餾 水 (100 mL) 洗 滌。在 真 空 下 乾 燥 白 色 固 體，獲 得 所 要 產 物 (1.4 g, 86%)。LCMS: m/e 588.5 ($M+H$)⁺, 2.40 min (方法 11)。

步驟 2. 製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2- 氯 乙 基) 胺 基) -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯

在 60°C 下 將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2- 羥 乙 基) 胺 基) -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 (1400 mg, 2.381 mmol) 及 亞 硫 醢 氯 (1.738 mL, 23.81 mmol) 於 二 氯 乙 烷 (15 mL) 中 之 混 合 物 加 熱 2 小 時。在 減 壓 下 濃 縮 反 應 混 合 物，獲 得 棕 色 固 體 狀 所 要 產 物 (1.3 g, 90%)。LCMS: m/e 606.48 ($M+H$)⁺, 2.46 min (方法 11)。

步驟 3. 製 備 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲 氧 基 羰 基) 苯 基) -5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在 120°C 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-氯乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (230 mg, 0.379 mmol)、休尼格氏鹼 (0.331 mL, 1.895 mmol) 及哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (141 mg, 0.759 mmol) 於 DMSO (3 mL) 中之混合物加熱 1 小時。用水 (10 mL) 淬滅反應混合物，用乙酸乙酯 (3×8 mL) 萃取，合併萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得粗產物，藉由矽膠層析法用 0 至 30% 乙酸乙酯/己烷純化粗產物，獲得白色固體狀所要產物 (150 mg, 52%)。LCMS: m/e 756.66 (M+H)⁺, 2.50 min (方法 11)。

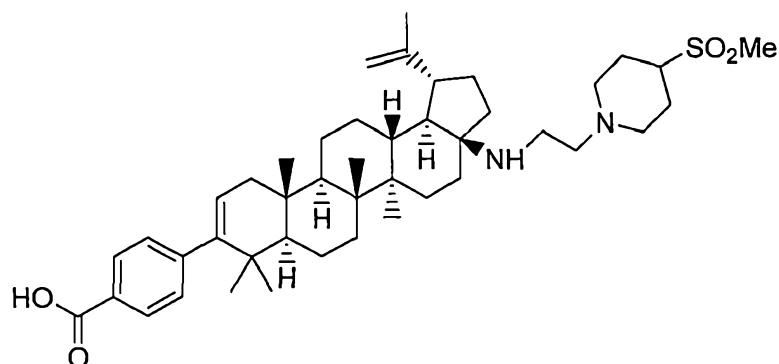
步驟 4. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

在 80°C 下將 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 (4 mg, 5.29 μmol) 及氫氧化鈉 (0.053 mL, 0.053 mmol)

於二噁烷(1 mL)中之混合物加熱3小時。過濾反應混合物並藉由HPLC純化澄清溶液，獲得白色固體狀所要產物(1.6 mg, 39%)。LCMS: m/e 742.65 ($M-H$)⁻, 2.68 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.73 (br. s., 4H), 3.66-3.45 (m, 4H), 3.21 (br. s., 4H), 2.98-2.75 (m, 1H), 2.31-1.00 (m, 22H), 1.77 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

實例 B14

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

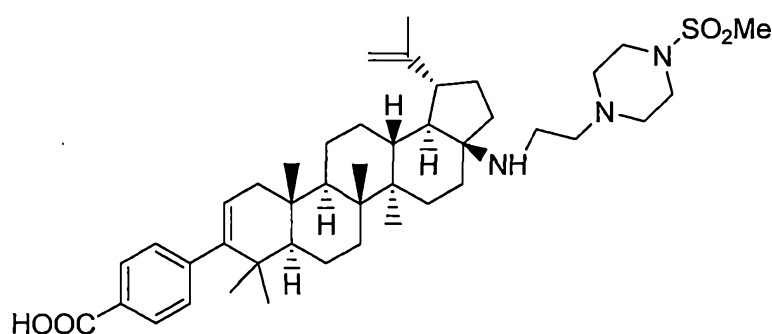


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3

中使用 4-(甲基磺醯基)哌啶作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物(200 mg, 84%)。LCMS: m/e 719.58 ($M+H$)⁺, 2.31 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.68-3.54 (m, 4H), 3.48-3.29 (m, 1H), 3.18-3.03 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (td, $J=11.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.46-1.03 (m, 26H), 1.77 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

實例 B15

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

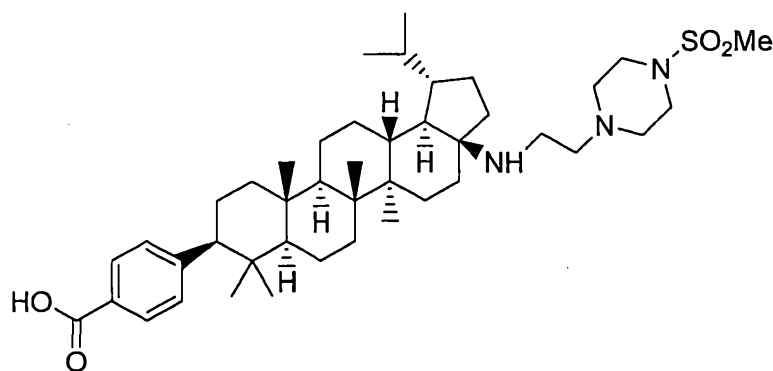


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 3

中使用 1-(甲基磺醯基)哌嗪作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物 (220 mg, 89%)。LCMS: m/e 720.58 ($M+H$)⁺, 2.25 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.74-3.38 (m, 7H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.17 (br. s., 4H), 2.94 (s, 3H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.35-1.01 (m, 22H), 1.77 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

實例 B16

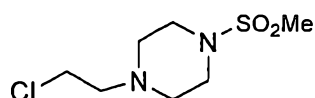
製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照實例 B2 中關於合成 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啶基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 3 中使用 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪(如下文所述而製備)作為烷基化試劑來製備。分離得到

白色固體狀產物(11 mg, 56%)。LCMS: m/e 724.6 ($M+H$)⁺, 2.44 min (方法10)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.63-3.29 (m, 7H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.50 (dd, $J=13.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.32-0.98 (m, 26H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

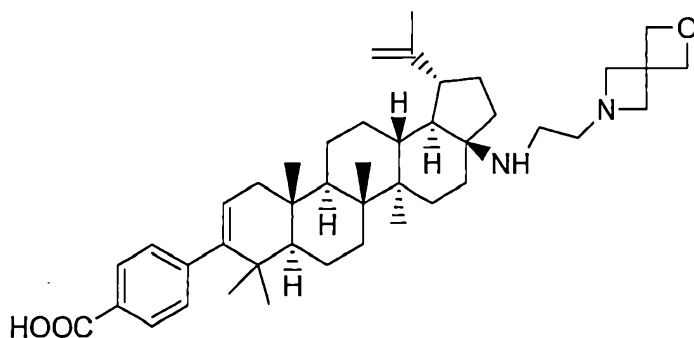
製備 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪



在室溫下將 1-(甲基磺醯基)哌嗪(250 mg, 1.522 mmol)、碳酸鉀(1262 mg, 9.13 mmol)及 1-溴-2-氯乙烷(1092 mg, 7.61 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物攪拌 6 小時。LCMS 指示形成所要產物。過濾反應混合物以移除白色沈澱物，接著用蒸餾水(10 mL)淬滅，用乙酸乙酯(3×8 mL)萃取，合併萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得潔淨白色固體狀所要產物(100 mg, 29%)。LCMS: m/e 227.15 ($M+H$)⁺, 1.21 min (方法10)。

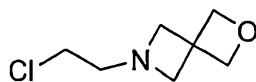
實例 B17

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3中使用 6-(2-氯乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷(如下文所述而製備)作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物(1.1 mg, 18%)。LCMS: m/e 655.53 ($M+H$)⁺, 2.29 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.04 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.93 (s., 4H), 4.86 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.71-4.32 (m, 4H), 4.05-3.86 (m, 2H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.00-2.66 (m, 1H), 2.25-1.05 (m, 22H), 1.76 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

製備 6-(2-氯乙基)-2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷

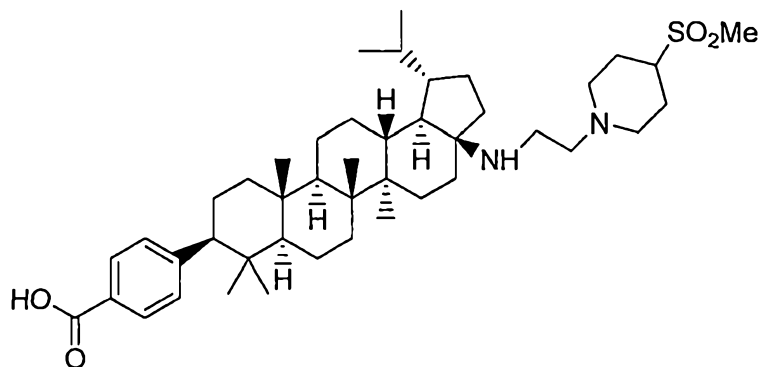


標題化合物係按照上文關於合成 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪所述之方法，使用 2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷作為起始試劑來製備。分離得到無色油狀產物(10 mg,

12%)。LCMS: m/e 162.15 ($M+H$)⁺, 0.87 min (方法10)。

實例 B18

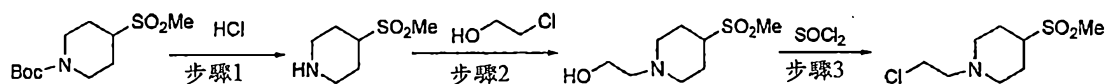
製備 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基)乙基)胺基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



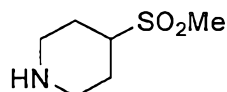
標題化合物係按照上文關於合成 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基硫代嗎啶基)乙基)胺基)-1-異丙基-5a,5b,8,8,11a-五甲基二十氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3中使用 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌啶(如下文所述而製備)作為烷化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物 (24 mg, 36%)。LCMS: m/e 723.56 ($M+H$)⁺, 2.28 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.02 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 3H), 3.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.35 (td, $J=11.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.08-2.89 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.50 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.28-1.03 (m, 28H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 4H), 0.86 (d, $J=6.7$ Hz,

4H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。

製備 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌啶



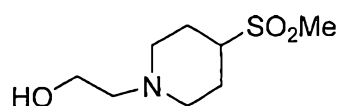
步驟 1. 製備 4-(甲基磺醯基)哌啶



在 20℃ 下將 4-(甲基磺醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (1.5 g, 5.70 mmol) 及氯化氫 (7.12 mL, 28.5 mmol) 於 THF (20 mL) 中之混合物攪拌 15 小時。TLC 指示形成所要產物，過濾反應混合物且收集淺黃色固體，獲得所要產物 (1 g, 88%)。

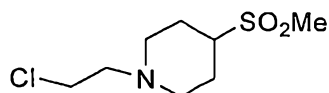
LCMS: m/e 163.96 ($M+H$)⁺, 0.25 min (方法 10)。

步驟 2. 製備 2-(4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基)乙醇



在 60℃ 下將 4-(甲基磺醯基)哌啶鹽酸鹽 (900 mg, 4.51 mmol)、2-溴乙醇 (1126 mg, 9.01 mmol) 及碳酸鉀 (1869 mg, 13.52 mmol) 於乙腈 (4 mL) 中之混合物加熱 13 小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，獲得粗產物，藉由 0 至 35% 乙酸乙酯/甲醇純化粗產物，獲得無色油狀所要產物 (620 mg, 66%)。LCMS: m/e 208.1 ($M+H$)⁺, 0.27 min (方法 6)。

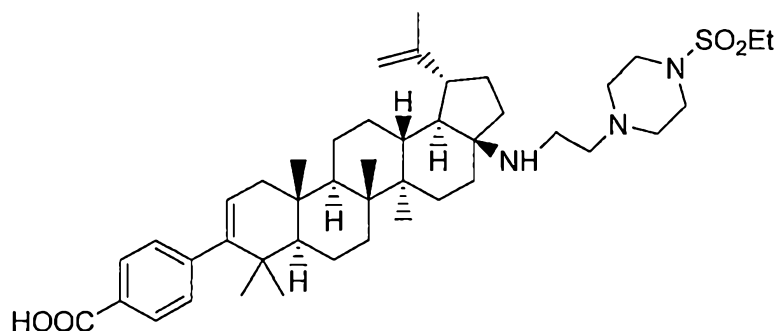
步驟 3. 製備 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌啶



在 74°C 下將 2-(4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基)乙醇 (620 mg, 2.99 mmol) 及 亞硫醯氯 (1.092 mL, 14.95 mmol) 於二氯乙烷 (5 mL) 中之混合物加熱 4 小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗產物，向粗產物中添加 THF (10 mL)，觀察到灰色沈澱物並收集。在真空下乾燥固體 20 小，獲得灰色固體狀所要產物 (400 mg, 59%)。LCMS: m/e 226.1 ($M+H$)⁺, 1.00 min (方法 6)。

實例 B19

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

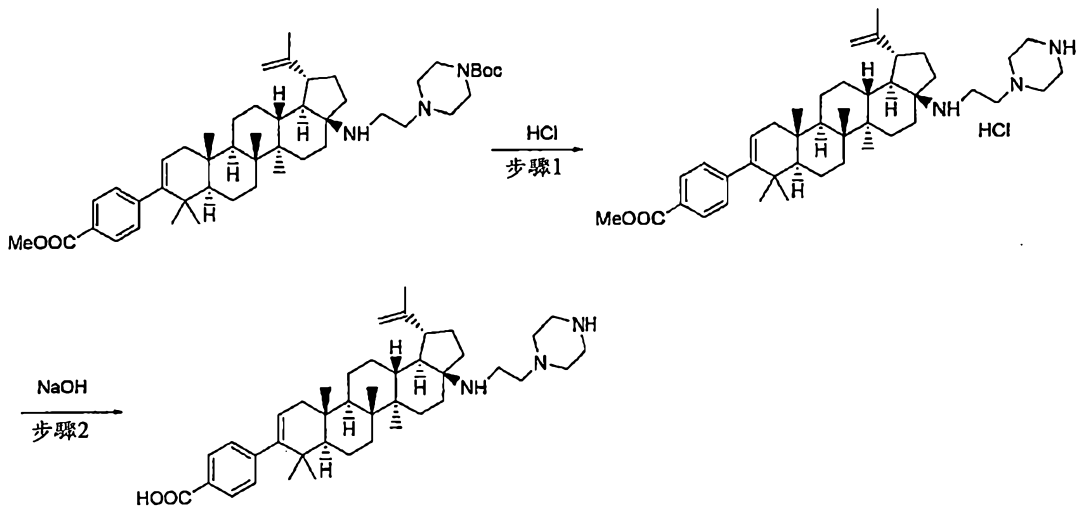


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 3 中使用 1-(乙基磺醯基)哌嗪作為烷基化試劑來製備。分離得到白

色固體狀產物 (11 mg, 53%)。LCMS: m/e 734.56 ($M+H$)⁺, 2.28 min (方法 11)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.34 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.63-3.28 (m, 7H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.14-2.98 (m, 6H), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.33-1.06 (m, 22H), 1.73 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B20

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽

在 20°C 下將 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽

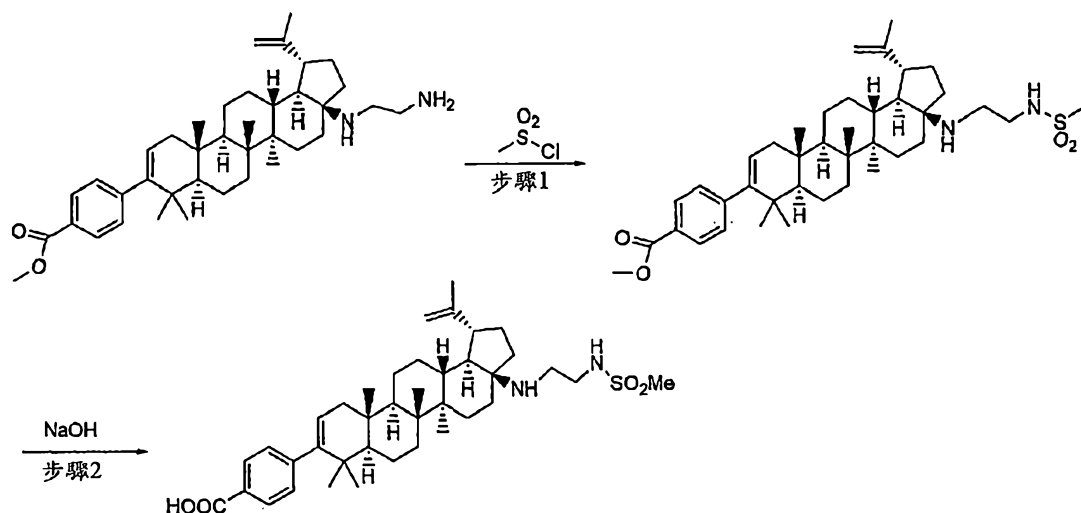
9-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg, 0.198 mmol)及HCl(0.248 mL, 0.992 mmol)於THF(4 mL)中之混合物攪拌18小時。在減壓下濃縮反應混合物，獲得棕色固體狀所要產物(120 mg, 87%)。LCMS: m/e 656.7 (M+H)⁺, 1.62 min (方法11)。

步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

在80℃下將4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(7.5 mg, 0.011 mmol)及氫氧化鈉(0.057 mL, 0.057 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物加熱3小時。過濾反應混合物並藉由HPLC純化澄清溶液，獲得白色固體狀所要產物(2.3 mg, 31%)。LCMS: m/e 642.62 (M+H)⁺, 2.29 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 8.00 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.34 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.59-3.28 (m, 6H), 3.25-3.11 (m, 1H), 3.09-2.73 (m, 6H), 2.31-1.15 (m, 22H), 1.73 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B21

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯。

向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-胺基乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (15 mg, 0.026 mmol) 及 休尼格氏鹼 (0.013 mL, 0.077 mmol) 於二氯甲烷 (1 mL) 中之溶液中添加含有甲烷磺醯氯 (3.81 mg, 0.033 mmol) 之二氯甲烷 (1 mL)。在 $20^{\circ}C$ 下攪拌反應混合物 2 小時。用蒸餾水 (3 mL) 稀釋反應混合物，用二氯甲烷 (3×3

mL)萃取，合併萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得黃色固體狀所要產物(15 mg, 88%)。LCMS: m/e 665.55 (M+H)⁺, 2.44 min (方法11)。

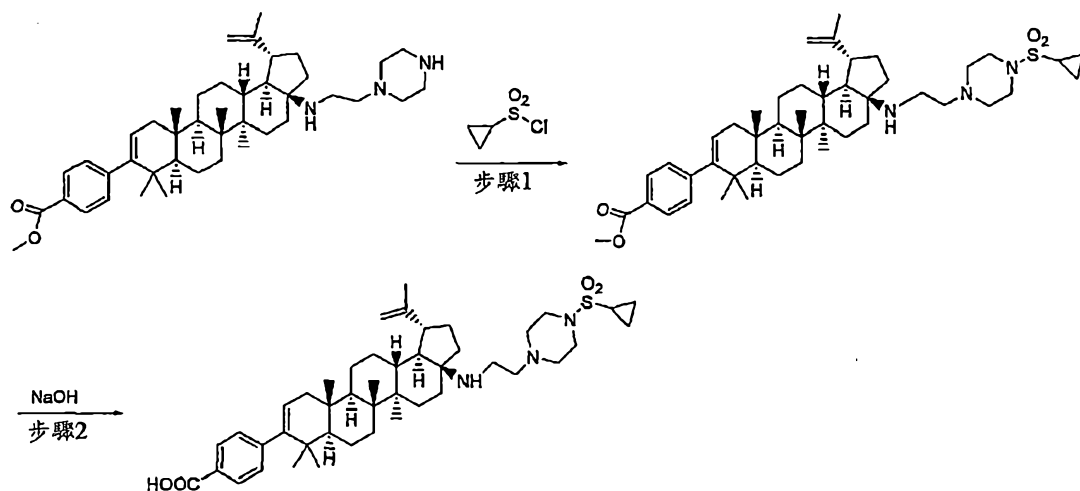
步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸。

在 80°C 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(15 mg, 0.023 mmol)及氫氧化鈉(0.113 mL, 0.113 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物加熱3小時。過濾反應混合物並藉由HPLC純化澄清溶液，獲得白色固體狀標題化合物(7 mg, 45%)。LCMS: m/e 651.52 (M+H)⁺, 2.28 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 7.99 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.53 (br. s., 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.96-2.75 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 3H), 1.84-1.06 (m, 19H), 1.74 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例 B22

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-

五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯。

在室溫下向 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八 氫 -1H-環 戊 并 [a] 萘 -9- 基) 苯 甲 酸 甲 酯 (26 mg, 0.040 mmol) 及 休 尼 格 氏 鹼 (0.035 mL, 0.198 mmol) 於 二 氯 甲 烷 (1 mL) 中 之 溶 液 中 添 加 環 丙 烷 磺 醯 氯 (11.14 mg, 0.079 mmol) 於 二 氯 甲 烷 (1 mL) 中 之 溶 液。在 20°C 下 攪 拌 反 應 混 合 物 2 小 時，或 LCMS 指 示 形 成 所 要 產 物 且 起 始 物 質 耗 盡。用 蒸 餾 水 (4 mL) 稀 釋 反 應 混 合 物，用 二 氯 甲 烷 (3×4 mL) 萃 取，合 併 萃 取 物，經 硫 酸 鈉 乾 燥，過 濾 並 在 減 壓 下 濃 縮，獲 得 黃

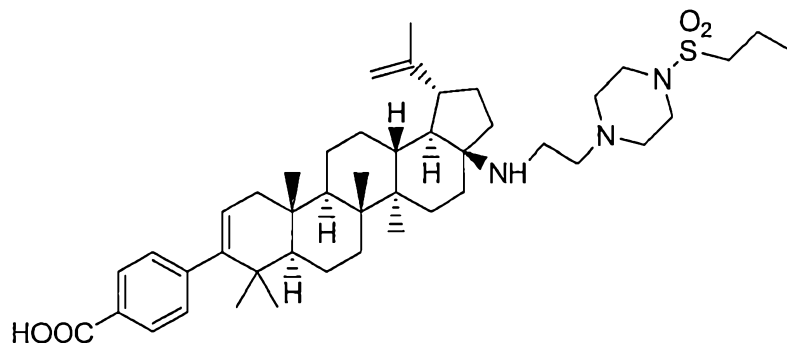
色固體狀所要產物 (30 mg, 100%)。LCMS: m/e 760.61 ($M+H$)⁺, 2.40 min (方法 11)。

步驟 2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

在 80°C 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (30 mg, 0.039 mmol) 及氫氧化鈉 (0.395 mL, 0.395 mmol) 於二噁烷 (0.5 mL) 中之混合物加熱 3 小時。過濾反應混合物並藉由 HPLC 純化澄清溶液，獲得白色固體狀標題化合物 (13 mg, 42%)。LCMS: m/e 746.58 ($M+H$)⁺, 2.27 min (方法 11)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.34 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.63-3.44 (m, 5H), 3.43-3.26 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.05 (d, $J=4.3$ Hz, 4H), 2.86 (br. s., 1H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.27-1.02 (m, 22H), 1.73 (s, 3H) 1.24 (s, 3H), 1.13 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例 B23

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((2-(4-(丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

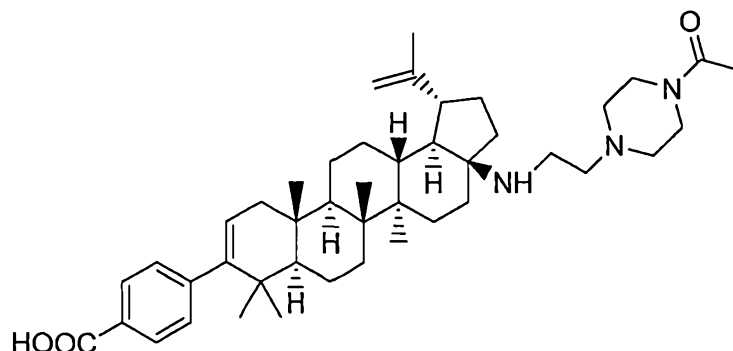


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用丙烷-1-磺醯氯作為試劑來製備。分離得到白色固體狀產物(8 mg, 48%)。LCMS: m/e 748.6 ($M+H$)⁺, 2.30 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.34 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.59-3.26 (m, 7H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 6H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.27-1.02 (m, 24H), 1.73 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (t, $J=8.3$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B24

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

((2-(4-乙醯基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

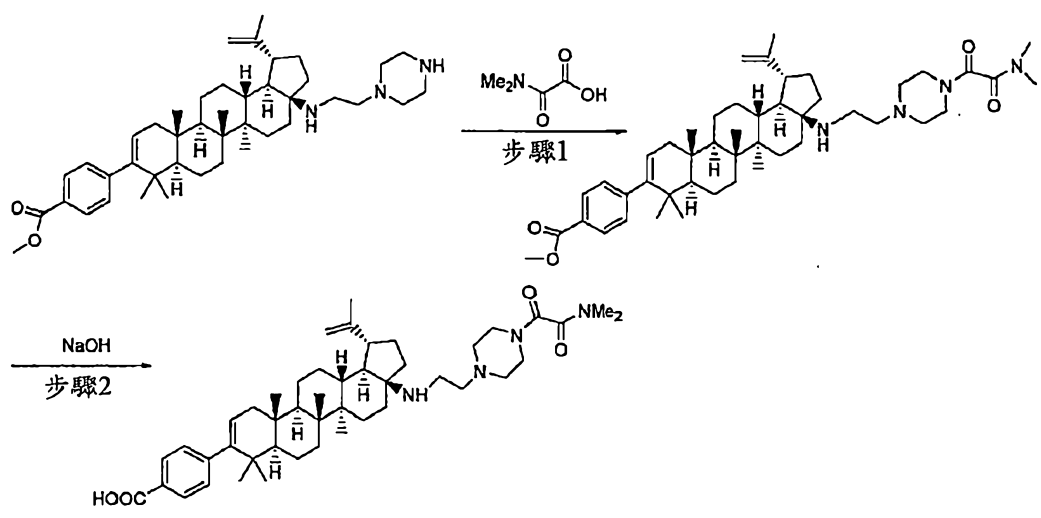


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用乙醯氯作為試劑來製備。分離得到白色固體狀產物 (5.4 mg, 35%)。LCMS: m/e 684.67 ($M+H$)⁺, 2.27 min (方法 11)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.09-3.89 (m, 1H), 3.85 (br. s., 3H), 3.68 (br. s., 4H), 3.53-3.14 (m, 4H), 2.92-2.66 (m, 1H), 2.28-1.01 (m, 22H), 2.17 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例 B25

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙醯基)哌嗪-1-基)乙

基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



步驟 1. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯

在 20℃ 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯 (50 mg, 0.076 mmol)、四氟硼酸 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異錄 (29.4 mg, 0.091 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (11.82 mg, 0.091 mmol) 及 2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙酸 (26.8 mg, 0.229 mmol) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之混合物攪拌 2 小時。用蒸餾水 (5 mL) 稀釋反應混合物，用乙酸乙酯

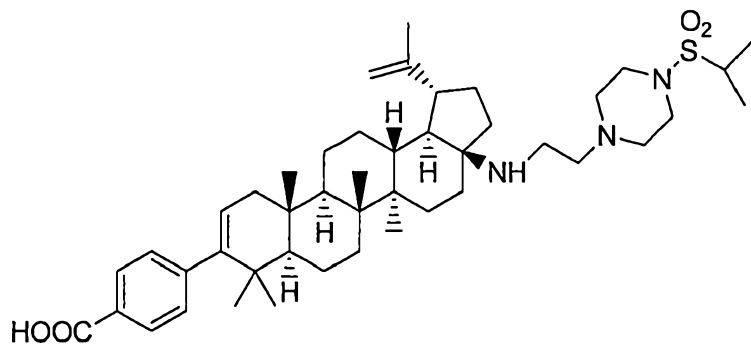
(3×4 mL)萃取，合併萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得黃色油狀所要產物(40 mg，70%)。LCMS: m/e 755.68 ($M+H$)⁺, 2.42 min (方法11)。

步驟2. 製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

在 82℃ 下將 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(40 mg，0.053 mmol)及氫氧化鈉(0.530 mL，0.530 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾並藉由HPLC純化澄清溶液，獲得白色固體狀標題化合物(17 mg，41%)。LCMS: m/e 741.65 ($M+H$)⁺, 2.29 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.14-3.78 (m, 2H), 3.75-3.36 (m, 6H), 3.22 (br. s., 4H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.75 (m, 1H), 2.29-1.05 (m, 22H), 1.73 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例 B26

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(異丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

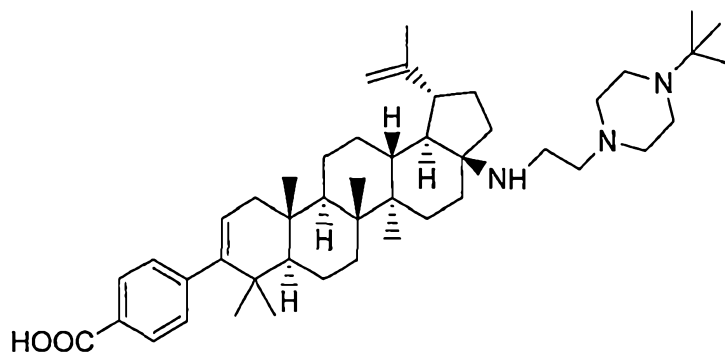


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用丙烷-2-磺醯氯作為試劑來製備。分離得到無色油狀產物(6 mg, 36%)。LCMS: m/e 748.63 ($M+H$)⁺, 2.31 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, 乙酸) δ 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.80-3.55 (m, 8H), 3.49-3.25 (m, 5H), 2.92-2.68 (m, 1H), 2.32-1.04 (m, 22H), 1.73 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例 B27

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-

((2-(4-(第三丁基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

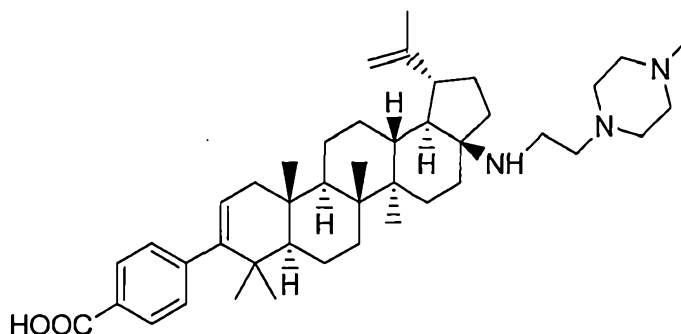


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3中使用 1-(第三丁基)哌嗪作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物 (9 mg, 40%)。LCMS: m/e 698.67 ($M+H$)⁺, 2.27 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.77 (br. s., 2H), 3.51-2.82 (m, 11H), 2.41-1.16 (m, 22H), 1.77 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

實例 B28

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-

基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

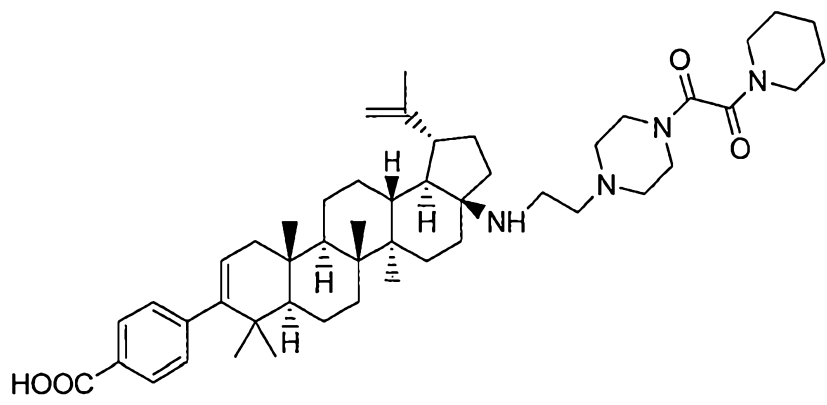


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3中使用 1-甲基哌嗪作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物(3 mg, 19%)。LCMS: m/e 656.62 ($M+H$)⁺, 2.19 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, 乙酸) δ 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.62-2.85 (m, 12H), 2.94 (s, 3H), 2.34-1.15 (m, 22H), 1.77 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

實例 B29

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-

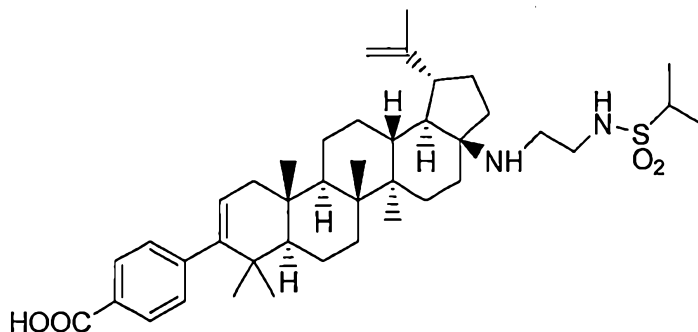
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(二甲基氨基)-2-側氧基乙醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用 2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙酸作為酸來製備。分離得到白色固體狀產物 (1.1 mg，18%)。LCMS: m/e 781.7 (M+H)⁺, 1.72 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-d) δ 7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.84 (dd, J=7.6, 2.7 Hz, 1H), 3.68-3.56 (m, 3H), 3.49 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.43-3.30 (m, 2H), 2.93-2.63 (m, 9H), 2.60-1.05 (m, 28H), 1.72 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B30

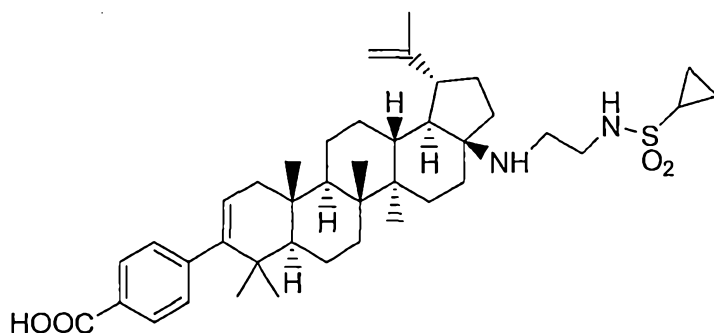
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(1-甲基乙基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用丙烷-2-磺醯氯作為試劑來製備。分離得到無色油狀產物(3.5 mg, 34%)。LCMS: m/e 679.55 ($M+H$)⁺, 2.36 min (方法11)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 9.56 (br. s., 1H), 7.98 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.94 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88-3.69 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 1H), 3.37-3.16 (m, 3H), 2.90-2.68 (m, 1H), 2.26-1.07 (m, 22H), 1.70 (s, 3H), 1.44 (dd, $J=8.8, 6.8$ Hz, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

實例 B31

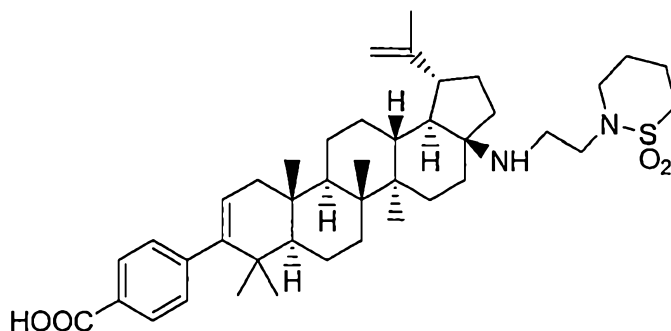
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(環丙烷磺醯胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟1中使用環丙烷磺醯氯作為試劑來製備。分離得到無色油狀產物 (3.5 mg, 34%)。LCMS: m/e 677.52 ($M+H$)⁺, 2.32 min (方法 11)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ 9.55 (br. s., 1H), 7.98 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.76 (br. s., 1H), 5.99 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.92-3.71 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.23 (br. s., 2H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 1H), 2.25-1.02 (m, 26H), 1.70 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

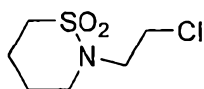
實例 B32

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-二氧離子基-1,2-硫氮雜環己烷-2-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟3中使用 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪(如下文所述而製備)作為烷基化試劑來製備。分離得到白色固體狀產物(5.2 mg, 36%)。LCMS: m/e 691.55 ($M+H$)⁺, 2.35 min (方法 11)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.72-3.48 (m, 3H), 3.39 (br. s., 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.34-1.10 (m, 26H), 1.71 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

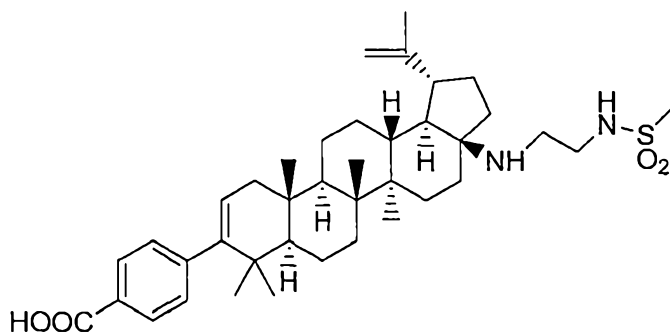
製備 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪



標題化合物係按照先前關於合成 1-(2-氯乙基)-4-(甲基磺醯基)哌嗪所述之方法，使用 1,2-硫氮雜環己烷 1,1-二氧化物作為起始試劑且使用氫化鈉作為鹼來製備。分離得到無色油狀產物 (120 mg, 41%)。LCMS: m/e 198.08 ($M+H$)⁺, 1.24 min (方法 11)。

實例 B33

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(乙基磺醯胺基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

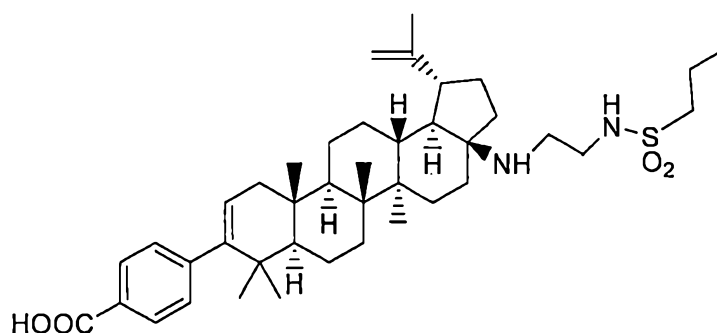


標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 1 中使用乙烷磺醯氯作為試劑來製備。分離得到白色固體狀產

物 (8.7 mg, 56%)。LCMS: m/e 665.46 ($M+H$)⁺, 2.29 min (方法 11)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 9.27 (br. s., 1H), 8.00 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.84 (br. s., 1H), 6.07 (br. s., 1H), 5.24 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.84-3.68 (m, 1H), 3.54 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.17 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.36-0.95 (m, 22H), 1.72 (s, 3H), 1.46 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

實例 B34

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((2-(丙基磺醯胺基)乙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文關於合成 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(甲基磺醯胺基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸所述之方法，在步驟 1 中

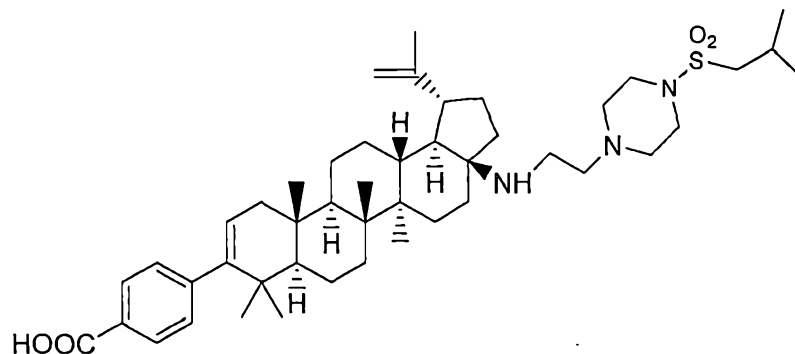
使用丙烷-1-磺醯氯作為試劑來製備。分離得到白色固體狀產物(9 mg, 49%)。LCMS: m/e 679.48 ($M+H$)⁺, 2.34 min (方法11)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 9.36 (br. s., 1H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.81 (br. s., 1H), 6.04 (br. s., 1H), 5.31-5.19 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.85-3.67 (m, 1H), 3.54 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.38-3.18 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.80 (td, $J=11.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.26-0.95 (m, 24H), 1.71 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

用於製備實例B35至實例B52之一般程序

在室溫下，向相應經取代磺醯氯試劑(磺醯化試劑)(0.075 mmol)中添加 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(29 mg, 0.044 mmol)及DIPEA(0.039 mL, 0.221 mmol)於DCE(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑，獲得乾燥殘餘物。向含於二噁烷(0.8 mL)中之殘餘物中添加單水合氫氧化鋰(14.7 mg, 0.35 mmol)之水(0.2 mL)溶液。在70°C下，在Innova平台式振盪器上以350轉/分鐘攪拌反應混合物隔夜。移除溶劑且添加DMF(1.5 mL)。過濾混合物且藉由HPLC純化澄清溶液，獲得所要產物，經兩個步驟之產率在6%至50%範圍內。

實例 B35

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(異丁基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

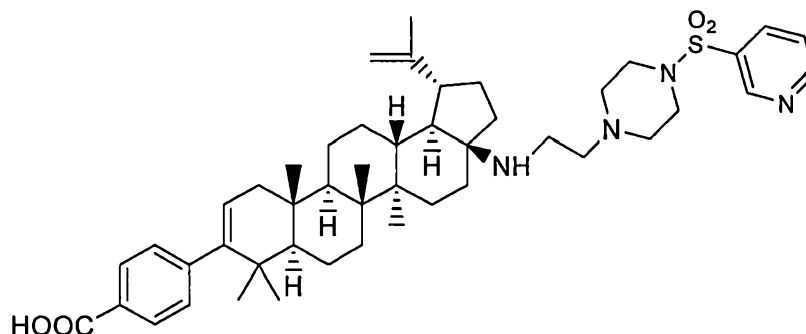


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用異丁烷磺醯氯作為磺醯化試劑，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 11.9 mg。LCMS: m/e 762.8 ($M+H$)⁺, 3.65 min (方法 14)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.17 (br. s., 4H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 5H), 2.48-2.30 (m, 4H), 2.24-2.03 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.80-1.01 (m, 19H), 1.67 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

實例 B36

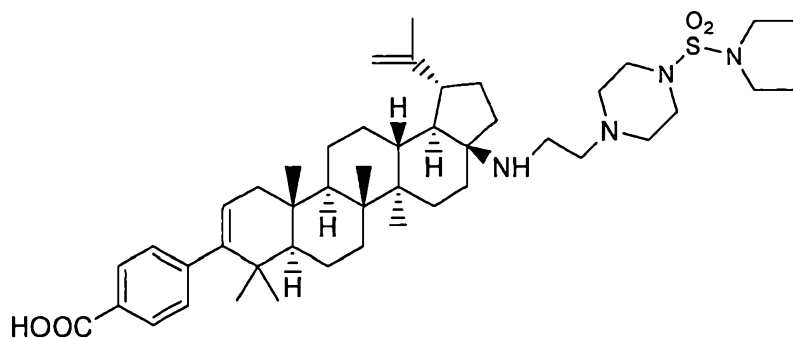
製 備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -1-(丙 -1-烯 -2-基)-3a-((2-(4-(吡 啶 -3-基 磺 醯 基)哌 嗪 -1-基)乙 基)胺 基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十 八 氫 -1H-環 戊 并[a]萘 -9-基)苯 甲 酸



標 題 化 合 物 係 按 照 上 文 所 述 之 一 般 程 序 ， 使 用 吡 啶 -3- 磺 醯 氯 作 為 磺 醯 化 試 劑 ， 由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五 甲 基 -3a-((2-(哌 嗪 -1-基)乙 基)胺 基)-1-(丙 -1-烯 -2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十 八 氫 -1H-環 戊 并[a]萘 -9-基)苯 甲 酸 甲 酯 製 備 ， 產 量 為 12.7 mg。 LCMS: m/e 783.8 (M+H)⁺, 3.42 min (方法 14)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.89 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.32-8.16 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.73 (dd, J=7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.25 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.11-2.92 (m, 4H), 2.65-2.46 (m, 5H), 2.45-2.20 (m, 4H), 2.05 (dd, J=17.4, 6.4 Hz, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.73-0.99 (m, 19H), 1.63 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

實例 B37

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(N,N-二乙基胺磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

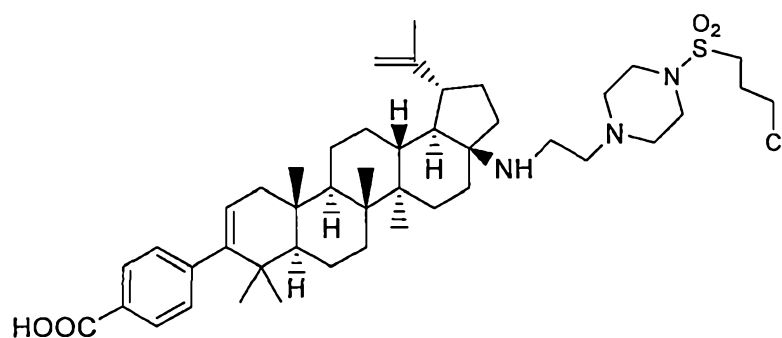


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用二甲基胺磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 10.6 mg。LCMS: m/e 777.8 ($M+H$)⁺, 3.82 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.22 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 3.08 (br. s., 4H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 4H), 2.44-2.31 (m, 4H), 2.08 (dd, $J=17.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.95-1.00 (m, 21H), 1.67 (s, 3H), 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96

(s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

實例 B38

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-
((2-(4-((3 氯 丙 基) 磺 基) 哌 嗪 -1- 基) 乙 基) 胺 基)-
5a,5b,8,8,11a- 五 甲 基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -
1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸

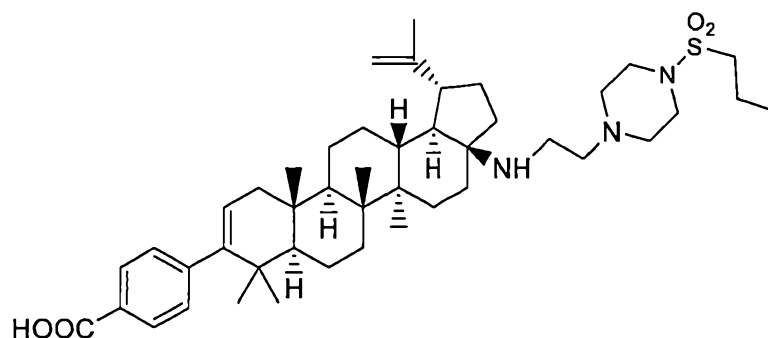


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 3-氯
丙 烷 磺 基 氯 作 為 磺 基 化 試 劑，由 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-
五 甲 基 -3a-((2-(哌 嗪 -1- 基) 乙 基) 胺 基)-1-(丙 -1- 烯 -2- 基)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b- 十 八 氫 -
1H-環 戊 并 [a] 萘 -9-基) 苯 甲 酸 甲 酯 製 備，產 量 為 10.9 mg。
LCMS: m/e 782.7 (M+H)⁺, 3.59 min (方法 14)。¹H NMR
(500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.22 (d,
J=8.2 Hz, 2H), 5.25 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J=2.1 Hz,
1H), 4.57 (s, 1H), 3.76 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.26-3.13 (m,
6H), 2.63 (td, J=10.5, 4.9 Hz, 1H), 2.56 (d, J=7.6 Hz, 4H),
2.48-2.33 (m, 4H), 2.21-2.04 (m, 3H), 1.98-1.83 (m, 2H),

1.83-1.02 (m, 19H), 1.67 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

實例 B39

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(丁基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

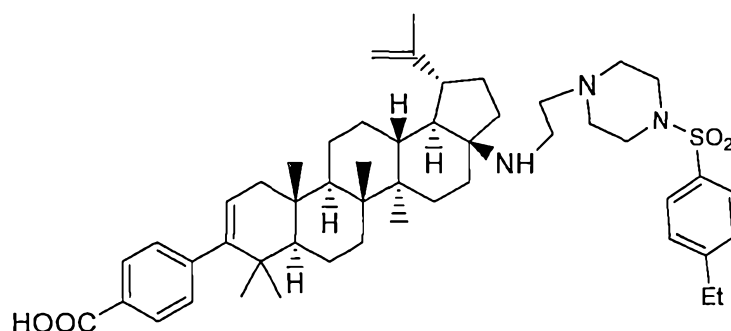


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用丁烷-1-磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 13.6 mg。LCMS: m/e 762.8 ($M+H$)⁺, 3.66 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.19 (br. s., 4H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.63 (td, $J=10.8, 5.3$ Hz, 1H), 2.55 (br. s., 4H), 2.47-2.30 (m, 4H), 2.08 (dd, $J=17.2, 6.3$ Hz, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H),

1.82-1.02 (m, 23H), 1.67 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (t, $J=4.7$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

實例 B40

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((4-乙基苯基)磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

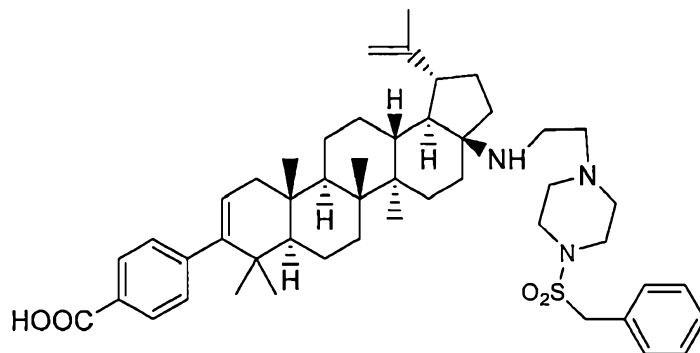


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 4-乙基-苯-1-磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 3.7 mg。LCMS: m/e 810.9 ($M+H$)⁺, 4.12 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.26 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.55 (br. s.,

1H), 3.03-2.90 (m, 4H), 2.71 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J=1.5$ Hz, 5H), 2.49-2.34 (m, 4H), 2.06 (dd, $J=17.7, 6.4$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 1.75-1.01 (m, 19H), 1.63 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

實例 B41

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(苯甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

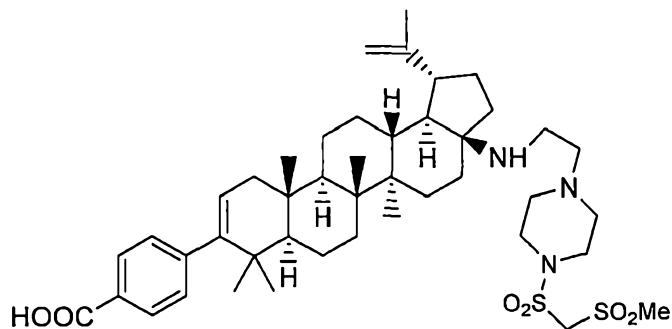


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用苯基甲烷磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 16.4 mg。LCMS: m/e 796.8 ($M+H$)⁺, 3.73 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.25 (d,

$J=4.6$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 3.11 (br. s., 4H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.46-2.29 (m, 6H), 2.09 (dd, $J=17.2, 6.3$ Hz, 1H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.78-1.02 (m, 18H), 1.68 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。

實例 B42

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(((甲基磺醯基)甲基)磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

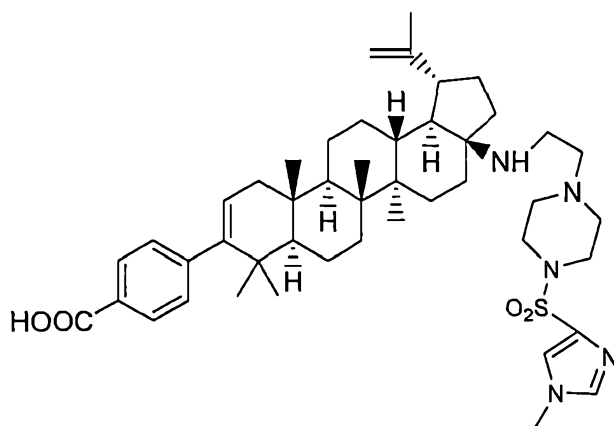


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用甲烷磺醯基甲烷磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 5.5 mg。LCMS: m/e 798.8 ($M+H$)⁺, 3.28 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d,

$J=7.9$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.29 (br. s., 8H), 3.19 (s, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 4H), 2.08 (dd, $J=17.2, 6.3$ Hz, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.79-0.99 (m, 18H), 1.67 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

實例 B43

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

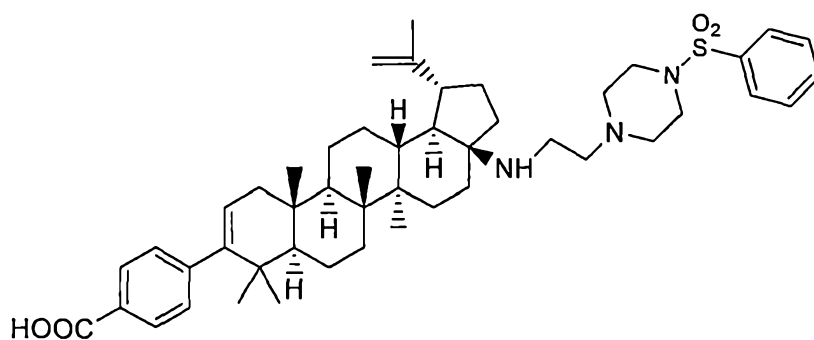


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 17 mg。

LCMS: m/e 786.8 ($M+H$)⁺, 3.08 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92-7.84 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.26 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.04 (br. s., 4H), 2.63-2.47 (m, 5H), 2.45-2.26 (m, 4H), 2.08 (dd, $J=17.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.77-1.00 (m, 19H), 1.65 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

實例 B44

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(苯基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

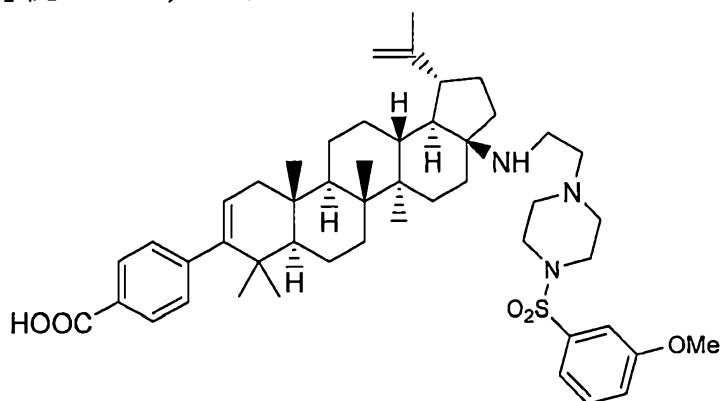


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用苯磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 3.9 mg。

LCMS: m/e 782.8 (M+H)⁺, 4.98 min (方法 15)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.75-7.62 (m, 3H), 7.26 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.54 (br. s., 1H), 2.92 (br. s., 4H), 2.57 (br. s., 5H), 2.47-2.27 (m, 4H), 2.05 (dd, $J=17.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.76-0.98 (m, 19H), 1.63 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。

實例 B45

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((3-甲氧基苯基)磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

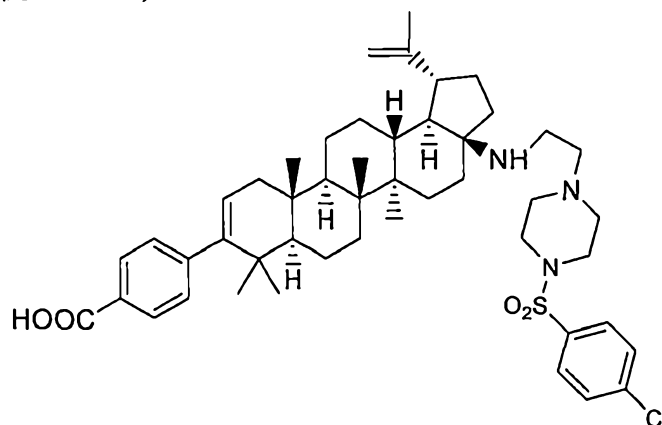


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 3-甲氧基苯磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為3.2 mg。
 LCMS: m/e 812.8 ($M+H$)⁺, 4.98 min (方法15)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 4H), 5.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.03-2.87 (m, 4H), 2.64-2.51 (m, 5H), 2.46-2.22 (m, 4H), 2.05 (dd, $J=17.2, 6.3$ Hz, 1H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.75-0.98 (m, 19H), 1.63 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

實例 B46

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((4-氯苯基)磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

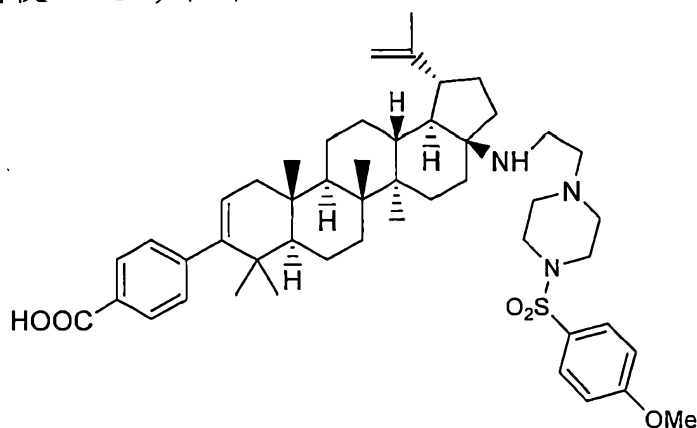


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 4-氯苯-1-磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為2.1 mg。
 LCMS: m/e 816.8 ($M+H$)⁺, 3.94 min (方法14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 2.96 (br. s., 4H), 2.71-2.55 (m, 4H), 2.51-2.30 (m, 5H), 2.06 (dd, $J=17.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.78-0.89 (m, 19H), 1.65 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

實例 B47

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

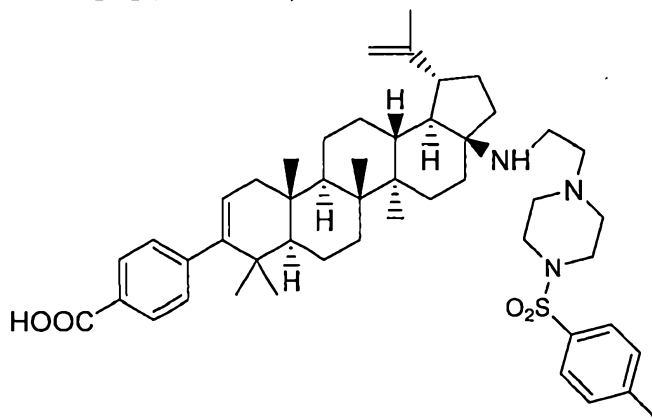


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 4-甲氧基苯-1-磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-

1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為9.5 mg。
 LCMS: m/e 812.8 ($M+H$)⁺, 3.69 min (方法14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.91 (s, 4H), 2.61-2.46 (m, 5H), 2.41 (br. s., 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.05 (dd, $J=17.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.74-1.03 (m, 19H), 1.63 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

實例 B48

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((2-(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

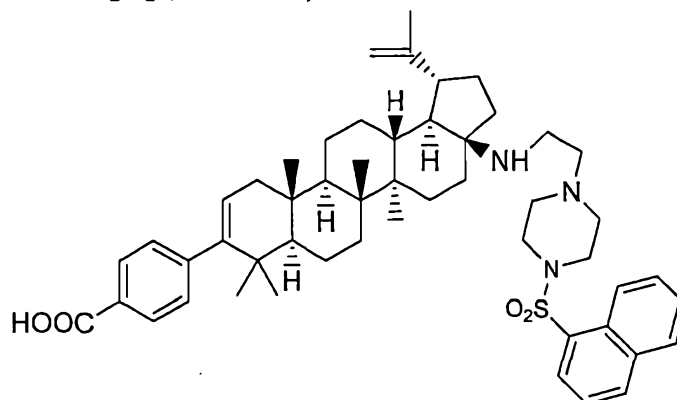


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 4-甲基苯-1-磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為4.6 mg。
LCMS: m/e 796.8 ($M+H$)⁺, 3.91 min (方法14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.91 (s, 4H), 2.59-2.45 (m, 5H), 2.41 (s, 5H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.06 (dd, $J=17.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.73-0.99 (m, 19H), 1.63 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

實例 B49

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(萘-1-基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

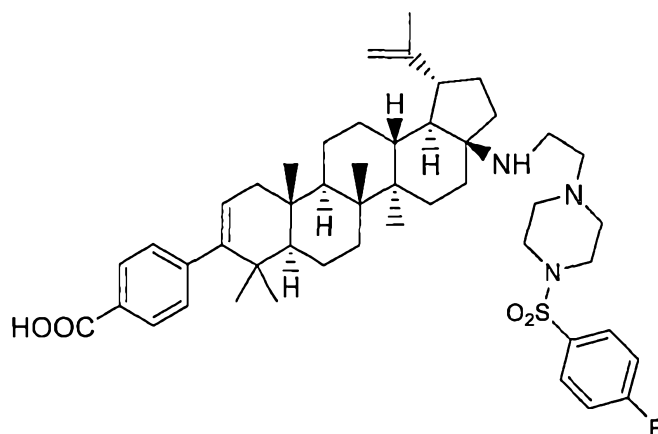


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用萘-1-磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為3.0 mg。LCMS: m/e 832.8 ($M+H$)⁺, 4.00 min (方法14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.81-7.62 (m, 3H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.24 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.62 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 1H), 3.08 (br. s., 4H), 2.52 (br. s., 5H), 2.45-2.22 (m, 4H), 2.02 (dd, $J=17.7, 6.1$ Hz, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.73-1.02 (m, 19H), 1.61 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.48 (s, 3H)。

實例 B50

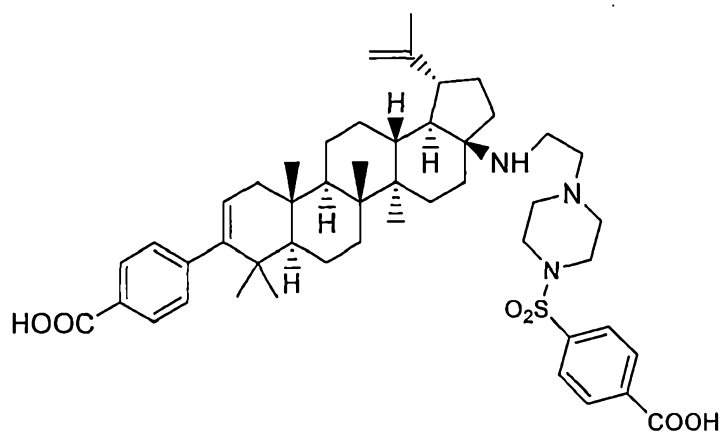
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((4-氟苯基)磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基))-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 4-
 氟苯-1-磺醯氯作為磺醯化試劑，由 4-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-
 五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
 1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 5.7 mg。
 LCMS: m/e 800.8 (M+H)⁺, 4.95 min (方法 15)。¹H NMR
 (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93-7.80 (m, 4H), 7.50 (t, J=8.7
 Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.25 (d, J=4.9 Hz, 1H),
 4.64 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.05-2.84 (m, 4H),
 2.64-2.47 (m, 5H), 2.40 (br. s., 2H), 2.35-2.22 (m, 2H),
 2.05 (dd, J=17.2, 6.3 Hz, 1H), 1.90-0.97 (m, 21H), 1.63 (s,
 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H),
 0.67 (s, 3H)。

實例 B51

製備 4-((4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-
 9-(4-羧基苯基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-
 1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基)乙基)哌嗪-1-基)磺醯基)苯甲酸

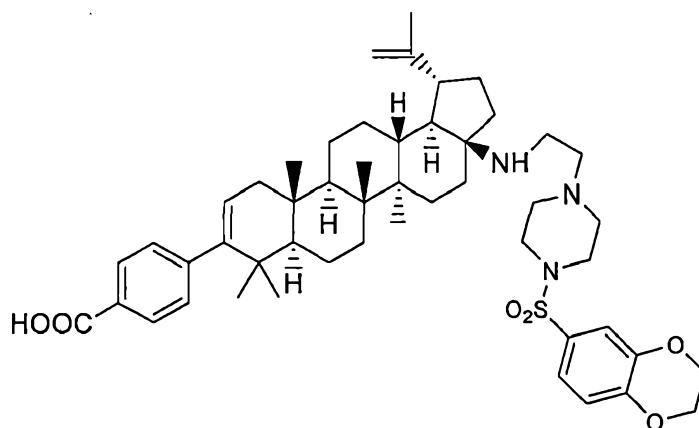


標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用 4-(氯磺基)苯甲酸作為磺基化試劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為 10.1 mg。LCMS: m/e 826.8 ($M+H$)⁺, 2.75 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J=8.4, 3.8$ Hz, 4H), 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.23 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.10-2.93 (m, 4H), 2.68-2.53 (m, 5H), 2.49-2.32 (m, 4H), 2.03 (dd, $J=17.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.75-0.99 (m, 19H), 1.63 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

實例 B52

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)磺基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-

基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物係按照上文所述之一般程序，使用2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-磺醯氯作為磺醯化試劑，由4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備，產量為13.2 mg。

LCMS: m/e 840.8 ($M+H$)⁺, 3.66 min (方法14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.31-7.18 (m, 4H), 7.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.42-4.21 (m, 4H), 2.91 (s, 4H), 2.62-2.51 (m, 5H), 2.41 (br. s., 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.06 (dd, $J=17.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.75-0.88 (m, 19H), 1.64 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

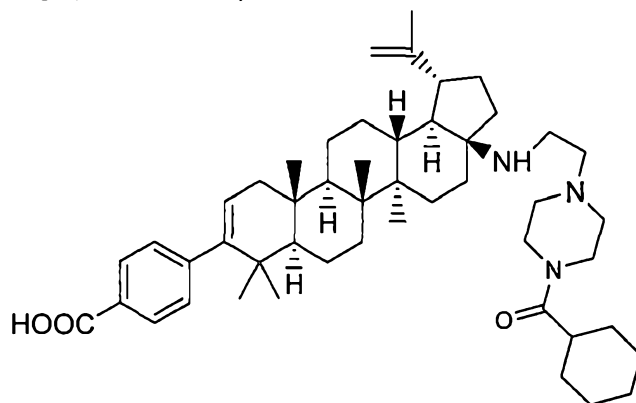
製備實例B53至實例B64之一般程序

將相應經取代羧酸(醯化劑)(0.039 mmol)及HATU(14.78

mg, 0.039 mmol)於DMF(0.5 mL)中之溶液攪拌10分鐘, 接著引入4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯(17 mg, 0.026 mmol)及DIPEA(0.018 mL, 0.104 mmol)於DMF(0.500 mL)中之溶液。在室溫下, 在Innova平台式振盪器上以350轉/分鐘攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑, 獲得乾燥殘餘物。向含於二噁烷(0.8 mL)中之殘餘物中添加溶解於水(0.2 mL)中之單水合氫氧化鋰(8.70 mg, 0.207 mmol)。在80°C下攪拌反應混合物隔夜。移除溶劑且添加DMF(1.0 mL)。過濾混合物且藉由HPLC純化澄清溶液, 獲得所要產物, 經兩個步驟之產率在2%至31%範圍內。

實例 B53

製備4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環己烷羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

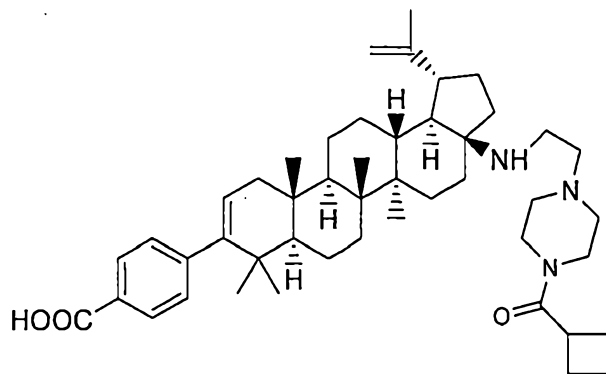


標題化合物(4.9 mg)係按照上文所述之一般程

序，使用環己烷甲酸作為醃化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 752.8 $(M+H)^+$, 3.90 min (方法 14)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.24 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.49 (br. s., 4H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.48-2.31 (m, 5H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.08 (dd, $J=17.4, 6.1$ Hz, 1H), 1.99-1.79 (m, 3H), 1.78-1.00 (m, 28H), 1.67 (s, 3H), 1.08 (s., 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

實例 B54

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丁烷羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

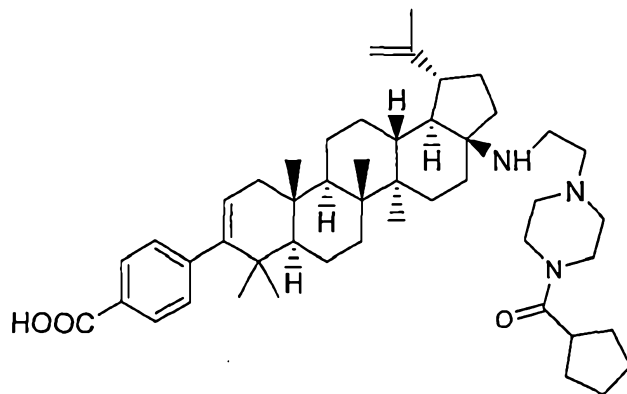


標題化合物 (3.1 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用環丁烷甲酸作為醃化劑，由 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 724.8 ($M+H$)⁺, 3.66 min (方法14)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.83-3.54 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 3H), 2.91 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.62 (d, $J=10.1$ Hz, 3H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.36-1.18 (m, 29H), 1.75 (s, 3H), 1.22 (s., 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

實例 B55

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環戊烷羧基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸

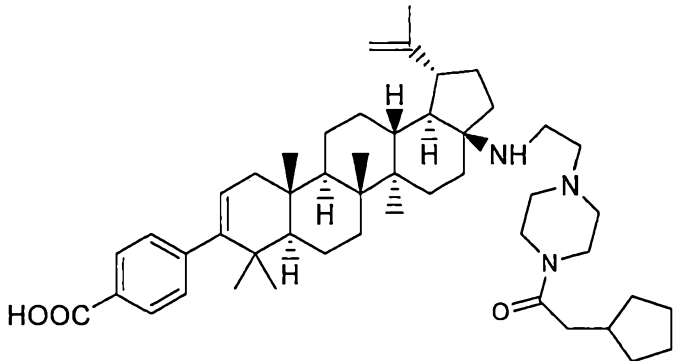


標題化合物 (3.1 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用環戊烷甲酸作為醃化劑，由 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 738.8 (M+H)⁺, 3.84 min (方法14)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.89 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78-3.52 (m, 4H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 3H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 8H), 1.75 (s, 3H), 1.74-1.18 (m, 22H), 1.23 (s., 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B56

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-環戊基乙醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

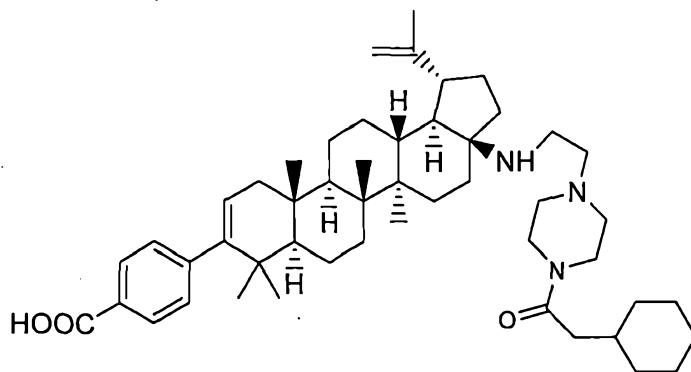


標題化合物 (3.1 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用環戊基乙酸作為醯化劑，由 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 752.9 ($M+H$)⁺, 3.93 min (方法14)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.70 (br. s., 1H), 3.66-3.53 (m, 3H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.45 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.27-1.90 (m, 6H), 1.89-1.79 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.18 (m, 22H), 1.23 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B57

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-環己基乙醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

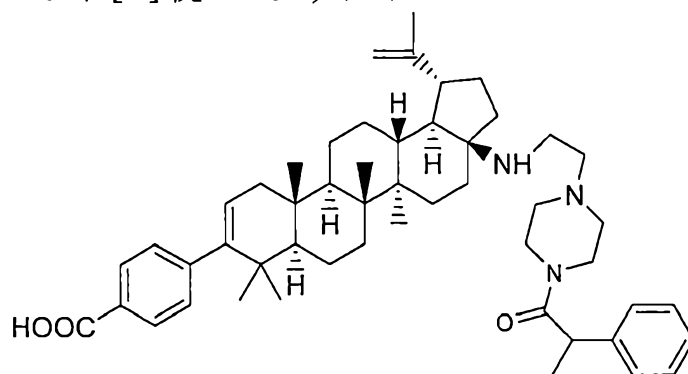


標題化合物 (3.4 mg) 係按照上文所述之一般程

序，使用環戊基乙酸作為醯化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 766.9 ($M+H$)⁺, 4.09 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.72 (dd, $J=10.5$, 6.0 Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.92 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.31 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.20-1.90 (m, 5H), 1.84 (td, $J=12.1$, 3.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.75-1.02 (m, 27H), 1.23 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B58

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(2-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

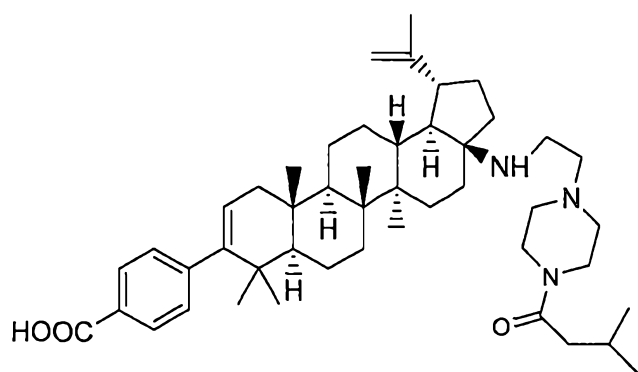


標題化合物 (4.1 mg) 係按照上文所述之一般程

序，使用 2-苯基丙酸作為醃化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 774.9 $(M+H)^+$, 3.87 min (方法 14)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.89 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.18 (dd, $J=8.2, 3.1$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.11 (quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.89-3.44 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.86-2.67 (m, 3H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.51 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.46-2.27 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.07-1.85 (m, 4H), 1.80-1.15 (m, 16H), 1.74 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=13$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

實例 B59

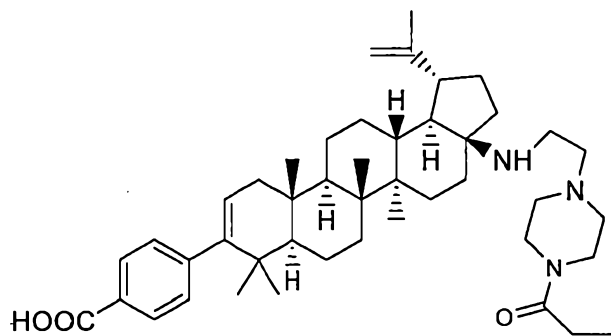
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(3-甲基丁醃基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸



標題化合物 (3.3 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用異戊酸作為醃化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 726.8 ($M+H$)⁺, 3.71 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.77-3.55 (m, 4H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.31 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.21-1.80 (m, 7H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.08 (m, 16H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B60

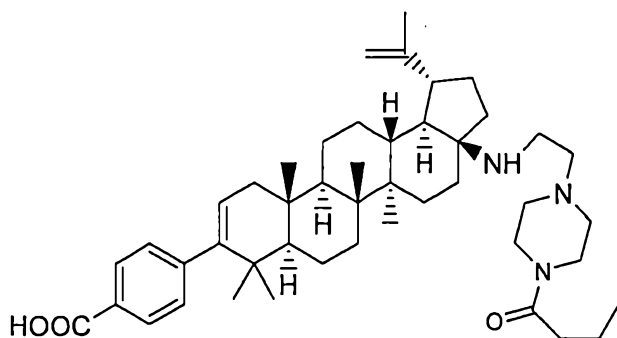
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-3a-((2-(4-丙醯基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



標題化合物 (5.5 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用丙酸作為醯化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 698.8 ($M+H$)⁺, 3.39 min (方法 14)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.25 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.52-3.43 (m, 4H), 3.11 (br. s., 2H), 2.71-2.53 (m, 2H), 2.47-2.20 (m, 7H), 2.08 (dd, $J=17.2, 6.3$ Hz, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.79-1.03 (m, 18H), 1.67 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

實例 B61

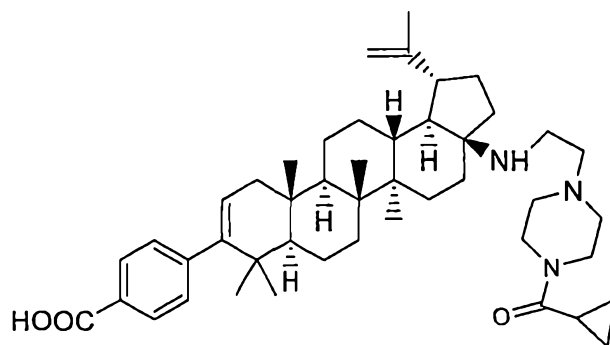
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-丁醯基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



標題化合物 (1.2 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用丁酸作為醯化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 712.8 ($M+H$)⁺, 4.97 min (方法15)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.79-3.55 (m, 4H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.78 (td, $J=10.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.40 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.19-1.80 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.04 (m, 18H), 1.23 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

實例 B62

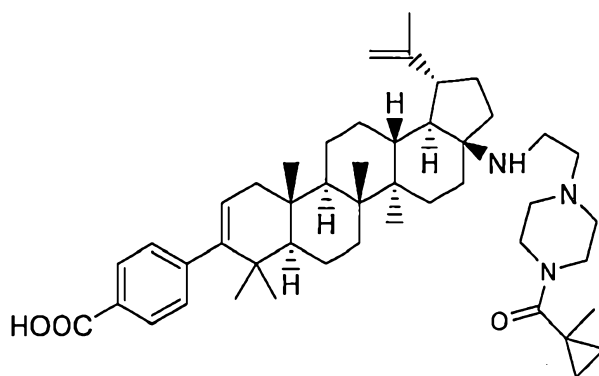
製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(環丙烷羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸



標題化合物 (0.9 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用環丙烷甲酸作為醯化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 710.8 ($M+H$)⁺, 4.41 min (方法15)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.88 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.84 (br. s., 2H), 3.77-3.50 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.77 (td, $J=10.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.73-2.57 (m, 4H), 2.48 (br. s., 1H), 2.21-1.82 (m, 8H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.07 (m, 15H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H)。

實例 B63

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(4-(1-甲基環丙烷羰基)哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

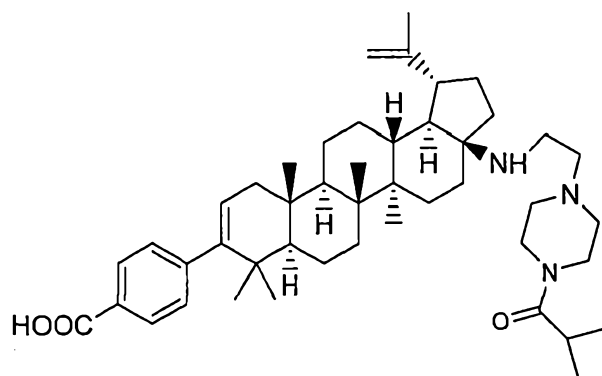


標題化合物 (0.9 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用 1-甲基環丙烷-1-甲酸作為醯化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 724.8 ($M+H$)⁺, 4.49 min (方法 15)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.90-3.63 (m, 4H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 3H), 2.54 (br. s., 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.11-1.82 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.14 (m, 16H), 1.32 (s., 3H), 1.23 (s., 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H)。

實例 B64

製備 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-異丁醯基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸

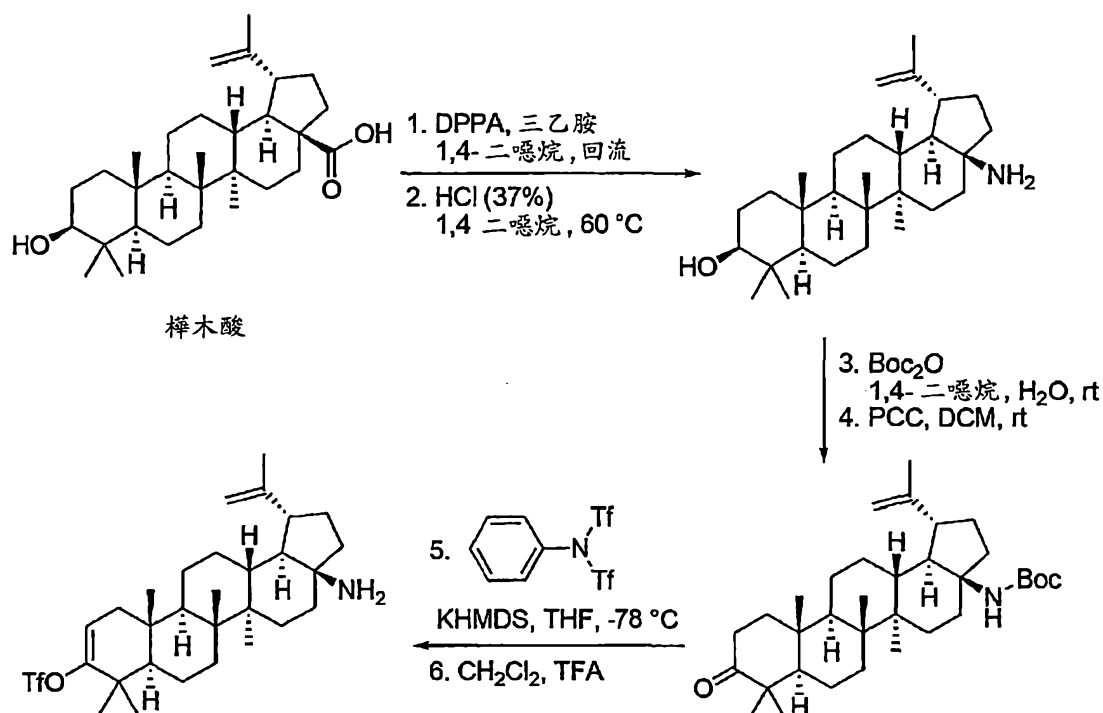


標題化合物 (0.4 mg) 係按照上文所述之一般程序，使用異丁酸作為醯化劑，由 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-3a-((2-(哌嗪-1-基)乙基)胺基)-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基)苯甲酸甲酯製備。LCMS: m/e 712.8 $(M+H)^+$, 4.46 min (方法 15)。 1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.88 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.77-3.54 (m, 4H), 2.97 (dt, $J=13.4, 6.6$ Hz, 2H), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.70-2.51 (m, 4H), 2.46 (br. s., 1H), 2.15 (dd, $J=17.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.08-1.82 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.18 (m, 16H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (d, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s., 3H), 0.97 (s., 3H)。

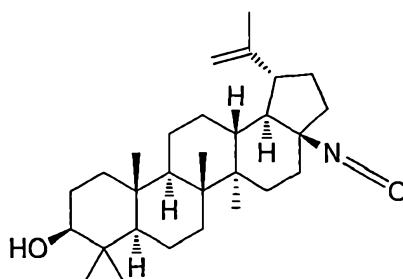
實例 B65

製備三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八

氮-1H-環戊并[a]萘-9-基酯



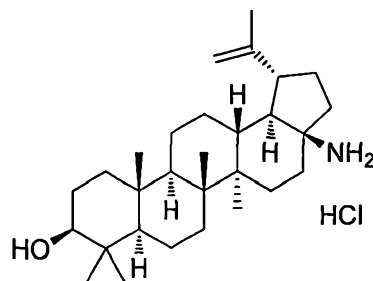
步驟 1. 製備 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氮-1H-環戊并[a]萘-9-酚



向樺木酸 (10 g, 21.90 mmol) 於 1,4-二噁烷 (100 mL) 中之懸浮液中添加三乙胺 (9.16 mL, 65.7 mmol) 及疊氮磷酸二苯酯 (7.08 mL, 32.8 mmol)。將混合物加熱至回流。加熱後，所有固體均溶解。加熱混合物 26 小時後，使混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。用 100 mL 水稀釋殘餘物且用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取。用硫酸鈉乾燥所合併之有機層。

藉由過濾移除乾燥劑且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析法使用0至15% EtOAc/己烷梯度及Thomson 240 g 矽膠管柱純化殘餘物。合併含有預期產物之溶離份並在減壓下濃縮。濃縮純度較低之第二批產物，且使用Thomson 240 g管柱及相同梯度再純化。合併含有預期產物之溶離份與第一批產物，獲得白色固體狀(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-酚(7.76 g, 17.10 mmol, 78%產率)。¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ = 4.75 (s, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.20 (dt, *J*=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.55 (td, *J*=10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 1.74-0.66 (m, 19H)。

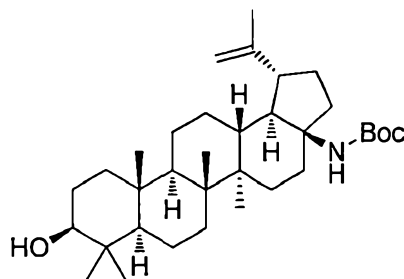
步驟2. 製備(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-酚鹽酸鹽



向(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-異氰酸酯基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-酚(7.76 g, 17.10 mmol)於1,4-二噁烷

(100 mL) 中之溶液中添加 HCl(37%)(21.07 mL, 257 mmol)。將混合物加熱至 60°C 後維持加熱 15 小時，接著冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷及甲醇中且再濃縮兩次，獲得灰白色發泡體狀 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-酚鹽酸鹽 (7.75 g, 16.70 mmol, 98% 產率)。粗產物不經純化即用於下一步驟。

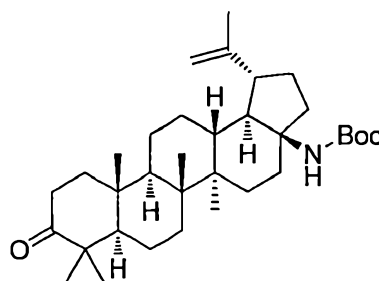
步驟 3. 製備 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)氨基甲酸第三丁酯



向 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-氨基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-9-酚鹽酸鹽 (7.76 g, 16.72 mmol) 於 1,4-二噁烷 (100 mL) 中之溶液中添加水 (25 mL)、碳酸氫鈉 (4.21 g, 50.2 mmol) 及 Boc 酸酐 (5.82 mL, 25.08 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 小時，接著用 100 mL 水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取 (3×100 mL)。用鹽水洗滌所合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，獲得灰白色發泡體狀 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-

5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基甲酸第三丁酯。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ = 4.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 3H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 1.77-0.68 (m, 22H)。

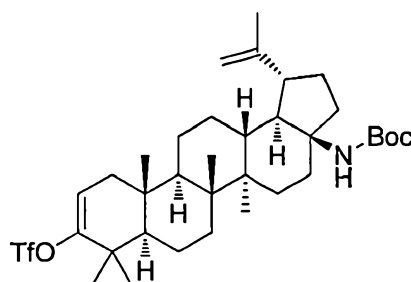
步驟4. 製備((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基甲酸第三丁酯



向所得((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-羥基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基甲酸第三丁酯於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加氯鉻酸吡錠(4.69 g, 21.74 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時，接著再添加1.0 g PCC且在室溫下攪拌混合物1小時。經矽膠及矽藻土塞過濾混合物，用25%乙酸乙酯/己烷溶液洗滌。在減壓下濃縮濾液，獲得淡黃色發泡體狀((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]萘-3a-基)胺基甲酸第三丁酯。¹H NMR (500

MHz, 三氯甲烷-d) δ =4.74 (d, J =1.7 Hz, 1H), 4.63 (t, J =1.7 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 2.65-2.34 (m, 5H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.76-0.93 (m, 18H)。

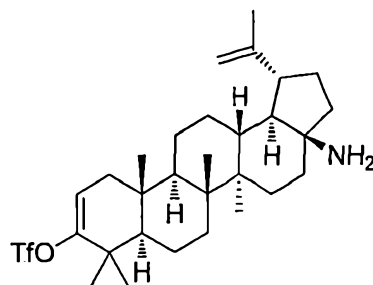
步驟5. 製備三氯甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((第三丁氧基羰基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基酯



將所得((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-9-側氧基-1-(丙-1-烯-2-基)二十氫-1H-環戊并[a]蒽-3a-基)胺基甲酸第三丁酯於THF(100 mL)中之溶液冷卻至-78℃。向溶液中添加KHMDs(0.91 M, 於THF中)(40.4 mL, 36.8 mmol)。在-78℃下攪拌混合物20分鐘, 接著經由套管添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺醯基甲磺醯胺(7.47 g, 20.90 mmol)於THF(100 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物5小時, 接著用100 mL水淬滅且用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取。用硫酸鎂乾燥所合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於少量DCM及甲醇中, 且藉由過濾移除所形成之黃色

固體。再濃縮濾液且用甲醇處理，並且再藉由過濾移除所形成之固體。濃縮濾液且使其吸附於矽膠，接著藉由急驟層析法使用0至50%乙酸乙酯/己烷梯度及Thomson 240 g矽膠管柱加以純化。合併含有脫除保護基之產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得產物混合物。藉由急驟層析法使用0至10% EtOAc/己烷梯度及Thomson 240 g矽膠管柱再純化預期產物。合併含有預期產物之溶離份且在減壓下濃縮，獲得三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((第三丁氧基羰基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基酯(1.31 g, 1.99 mmol, 經三個步驟之產率為11.9%)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-d)
 δ = 5.57 (dd, J =6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 2.64-2.31 (m, 3H), 2.16 (dd, J =17.0, 6.8 Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82-0.86 (m, 18H)。

步驟6. 製備三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]萘-9-基酯



向三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((第三丁氧基羰基)胺基)-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基酯(0.2 g, 0.304 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL, 6.49 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5小時，接著在減壓下濃縮。用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋殘餘物且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。用Na₂SO₄乾燥所合併之有機層。藉由過濾移除乾燥劑且濃縮濾液，並且吸附於矽膠，接著藉由急驟層析法使用12%至100%乙酸乙酯/己烷梯度及12 g Thomson矽膠管柱進行純化。合併含有預期產物之分離份且在減壓下濃縮，獲得灰白色固體狀三氟甲磺酸(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-胺基-5a,5b,8,8,11a-五甲基-1-(丙-1-烯-2-基)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-十八氫-1H-環戊并[a]蒽-9-基酯(0.109 g, 0.195 mmol, 64.3%產率)。¹H NMR (500 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ = 5.57 (dd, *J*=6.8, 1.9 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 2.54 (td, *J*=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J*=17.1, 6.9 Hz, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s,

3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82-0.91 (m, 20H)。

實例之生物學資料

- 「 μM 」意謂微莫耳濃度；
- 「mL」意謂毫升；
- 「 μl 」意謂微升；
- 「mg」意謂毫克；
- 「 μg 」意謂微克。

下文描述用於獲得表1至表2中所報導之結果的物質及實驗程序。

HIV細胞培養分析法：MT-2細胞及293T細胞係獲自NIH AIDS研究及參考試劑計劃(NIH AIDS Research and Reference Reagent Program)。由MT-2細胞於補充10%熱失活胎牛血清、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 青黴素G(penicillin G)及至多100個單位/毫升鏈黴素(streptomycin)之RPMI 1640培養基中繁殖。由293T細胞於補充10%熱失活胎牛血清(FBS)、100個單位/毫升青黴素G及100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 鏈黴素之DMEM培養基中繁殖。NL₄₋₃之原病毒DNA純系係獲自NIH AIDS研究及參考試劑計劃。使用重組NL₄₋₃病毒(其中來自NL₄₋₃之nef基因區段被海腎螢光素酶(Renilla luciferase)基因置換)作為參考病毒。此外，將殘基Gag P373轉化成P373S。簡言之，重組病毒係藉由轉染NL₄₋₃之已改變原病毒純系而製備。根據製造商說明書，使用得自Invitrogen(Carlsbad, CA)之LipofectAMINE PLUS在293T細胞中進行轉染。使用螢光

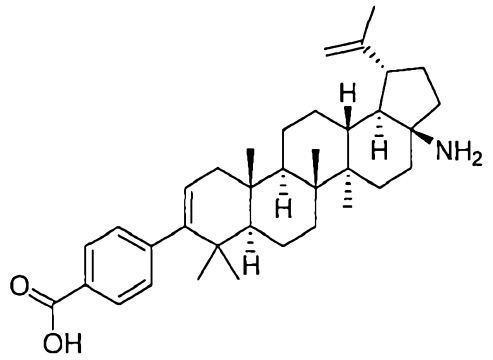
素酶活性作為標記來滴定MT-2細胞中的病毒。藉由修改製造商方案，使用得自Promega(Madison, WI)之雙螢光素酶套組(Dual Luciferase kit)定量螢光素酶。將經稀釋之被動溶解溶液與再懸浮之螢光素酶分析試劑及再懸浮之Stop & Glo受質預混合(比率為2:1:1)。將50 μL混合物添加至分析板上之各吸出孔中，且立即在Wallac TriLux(Perkin-Elmer)上量測螢光素酶活性。藉由在抑制劑之連續稀釋液存在下，量測經NLRluc重組體感染4至5天之細胞中的螢光素酶活性來定量抑制劑對重組病毒之抗病毒活性。化合物之EC₅₀資料示於表2中。表1為表2中之資料的檢索表。

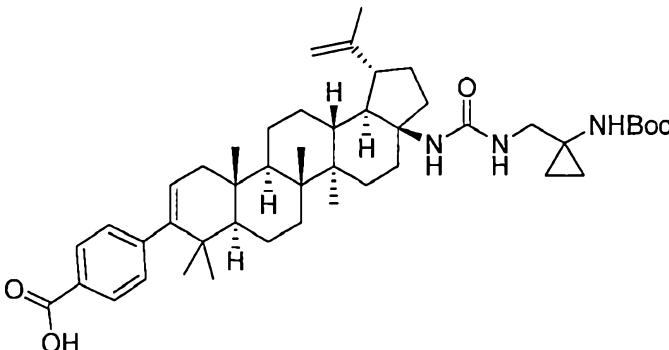
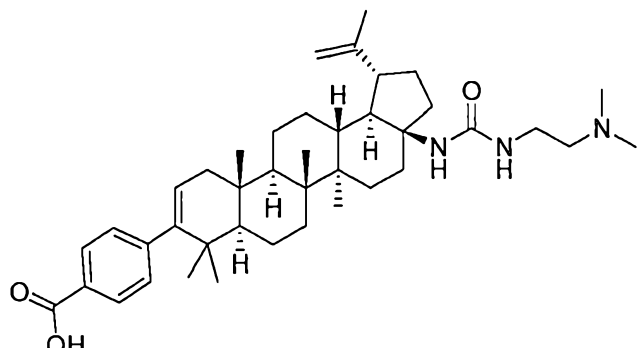
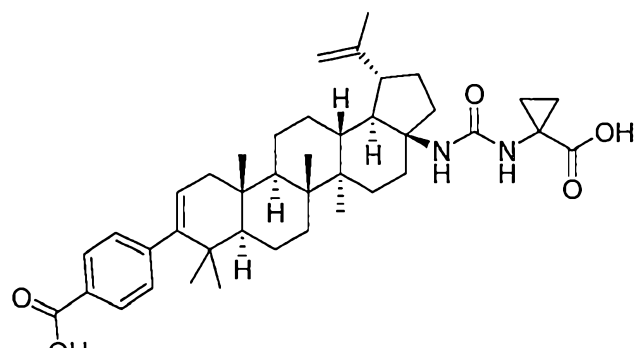
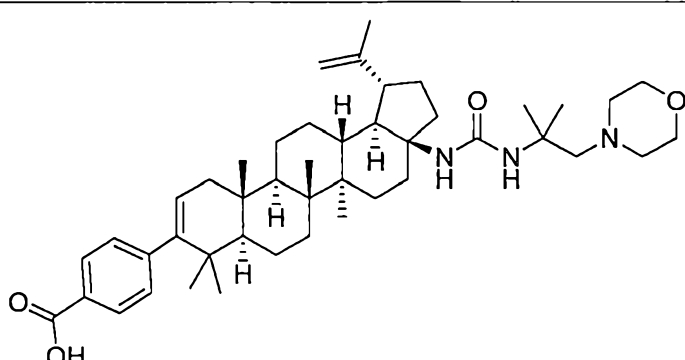
結果

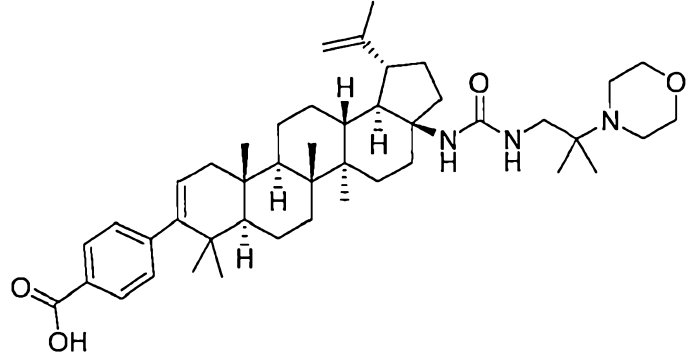
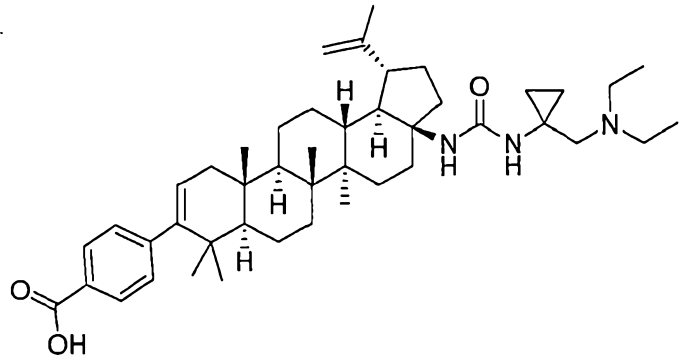
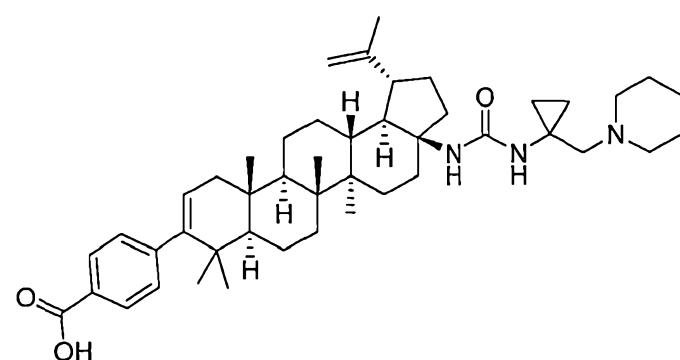
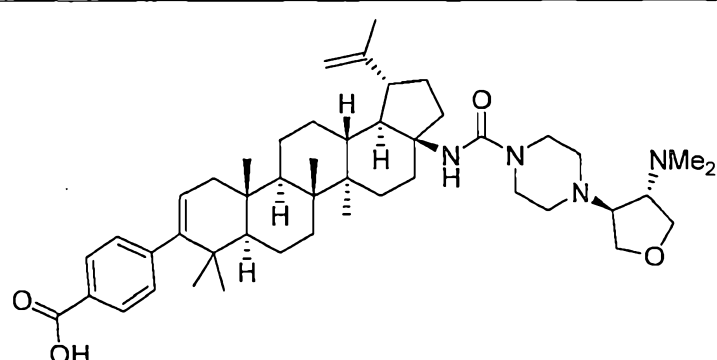
表1. EC₅₀之生物資料檢索表

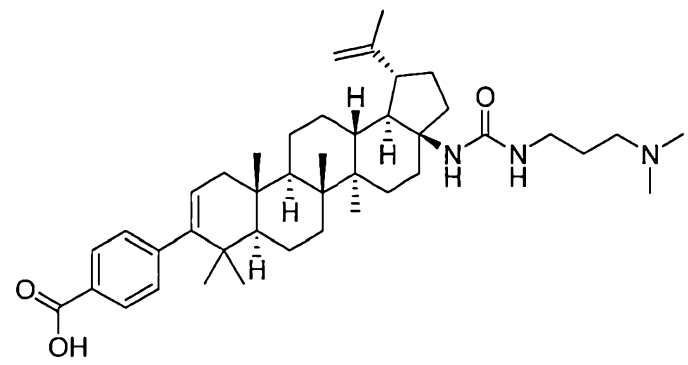
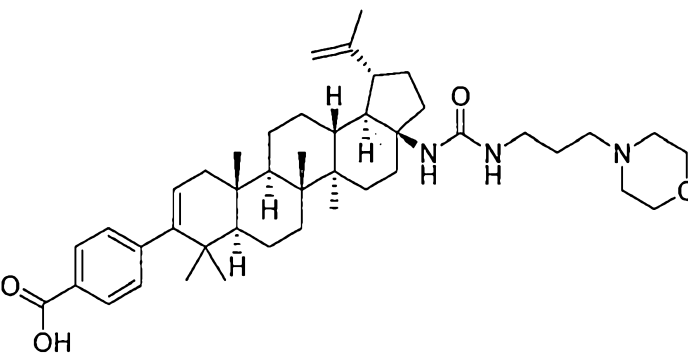
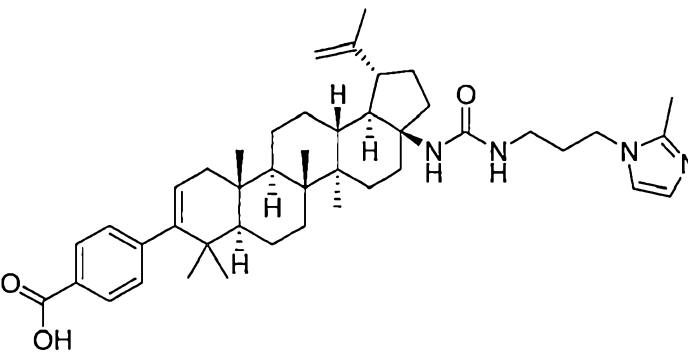
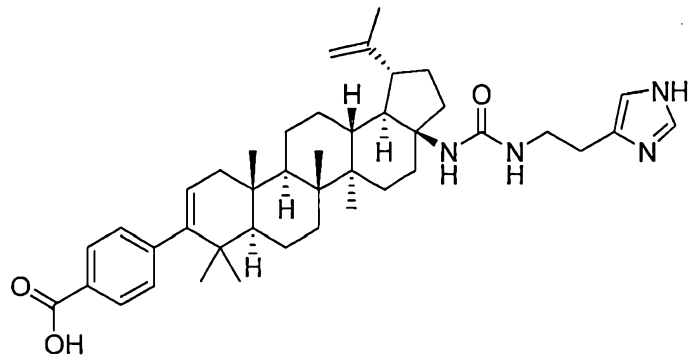
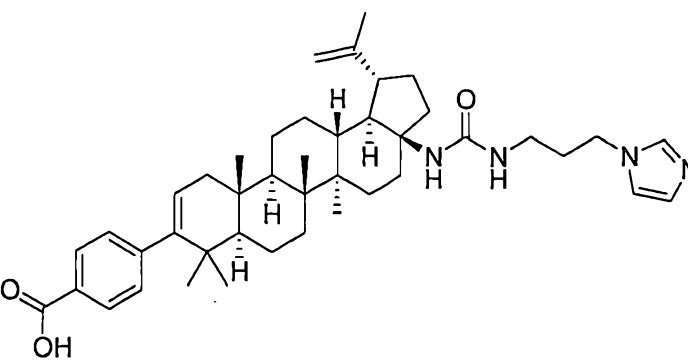
EC ₅₀ > 0.1 μM之化合物	EC ₅₀ < 0.1 μM之化合物
「B」組	「A」組

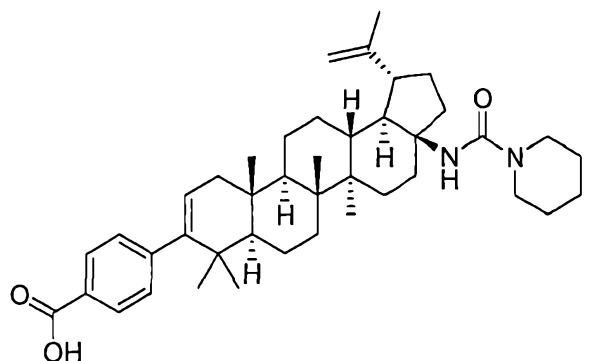
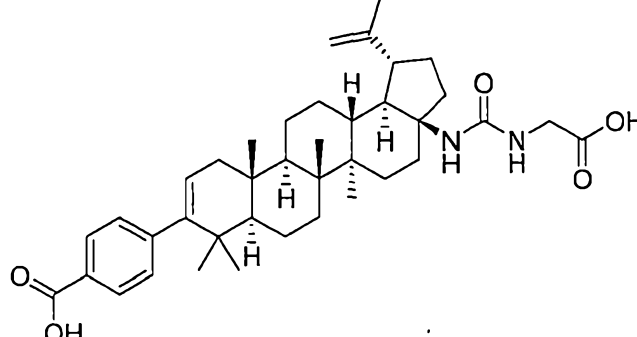
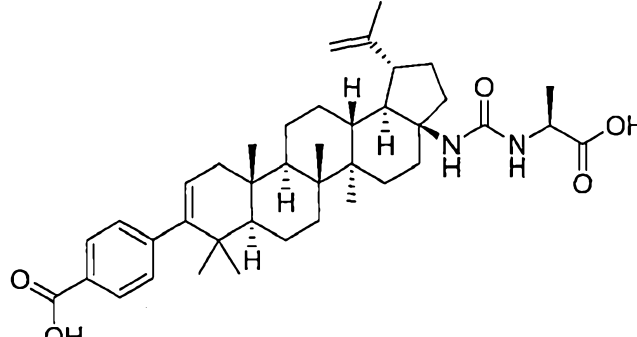
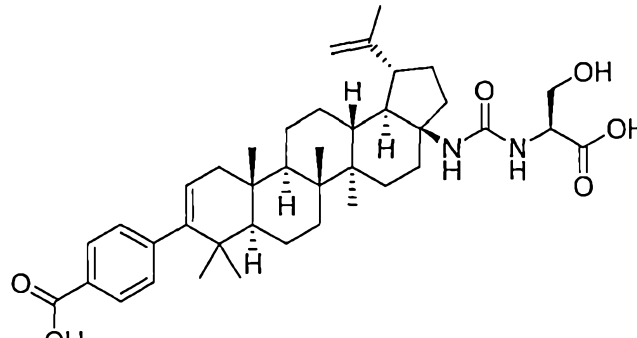
表2

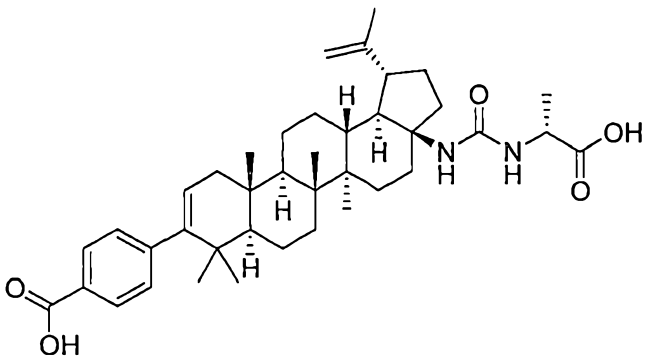
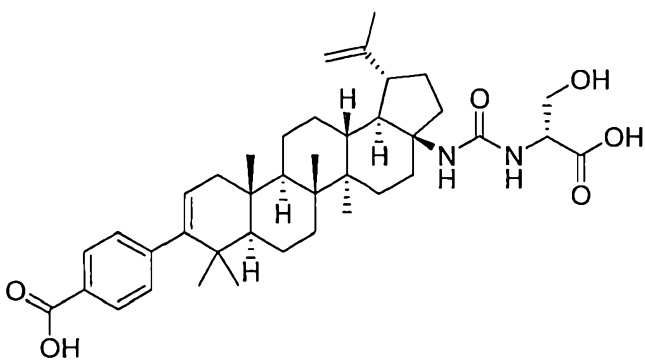
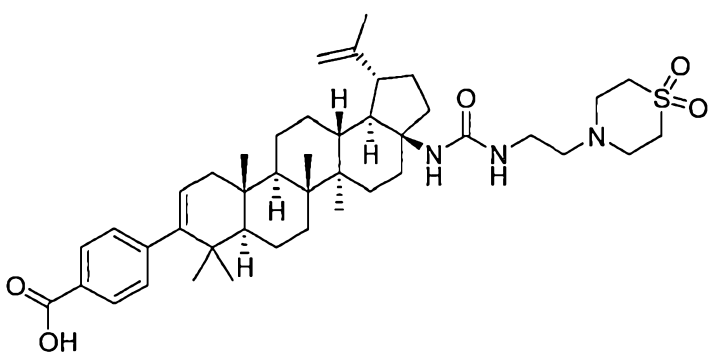
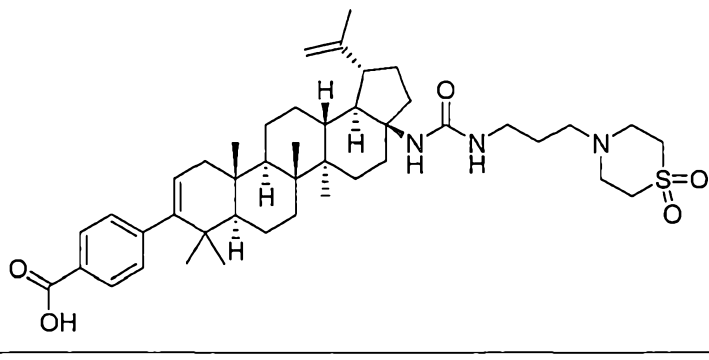
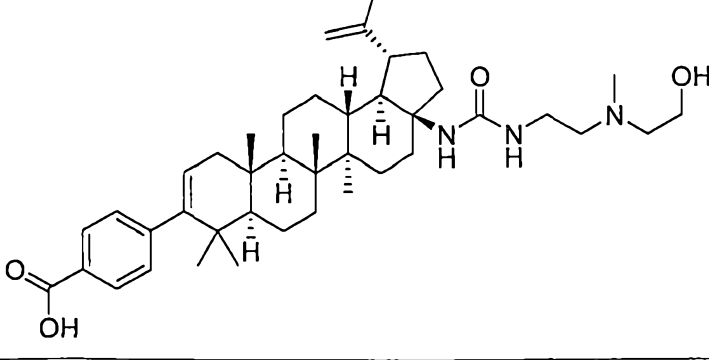
實例編號	結構	EC ₅₀ (μM)
1		A

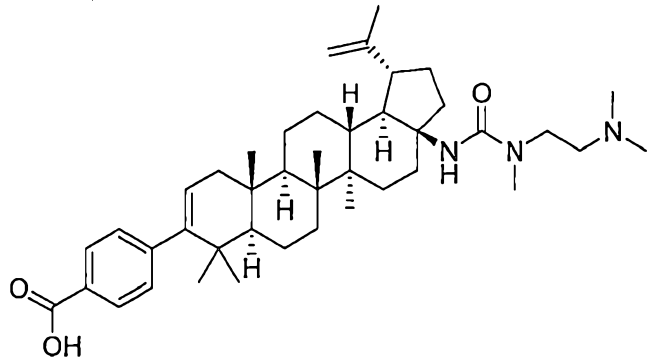
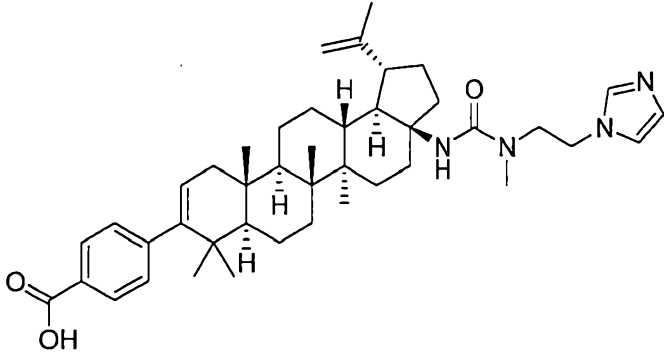
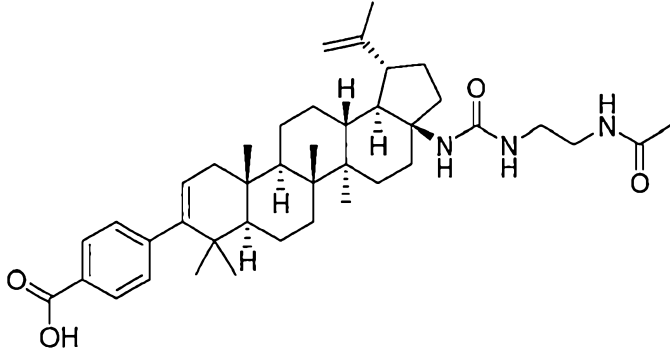
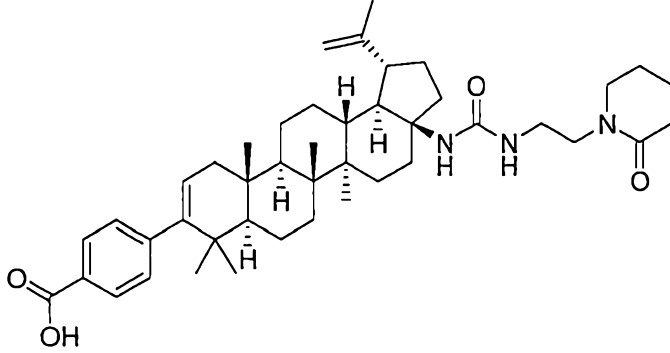
2	 <chem>CC(C)(C)C1CCC2C3C4C1CCC5C3(C)CCC(C4)C2(C)C1=CC(=CC=C1)C(=O)O</chem>	A
3	 <chem>CC(C)(C)C1CCC2C3C4C1CCC5C3(C)CCC(C4)C2(C)C1=CC(=CC=C1)C(=O)O</chem>	0.004
4	 <chem>CC(C)(C)C1CCC2C3C4C1CCC5C3(C)CCC(C4)C2(C)C1=CC(=CC=C1)C(=O)O</chem>	B
5	 <chem>CC(C)(C)C1CCC2C3C4C1CCC5C3(C)CCC(C4)C2(C)C1=CC(=CC=C1)C(=O)O</chem>	A

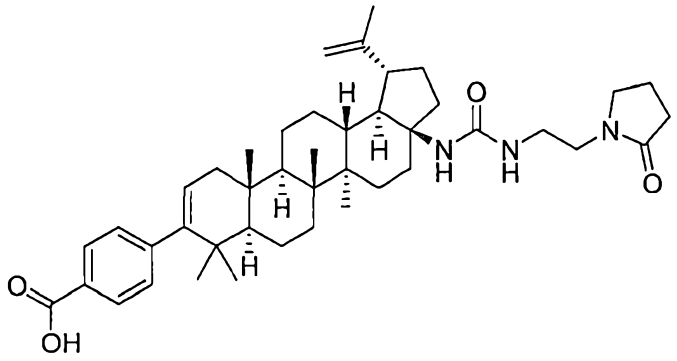
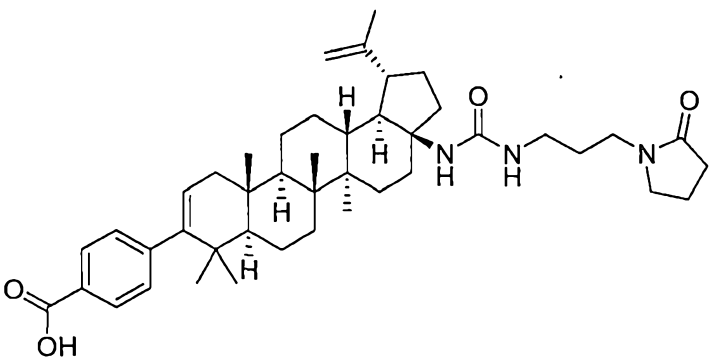
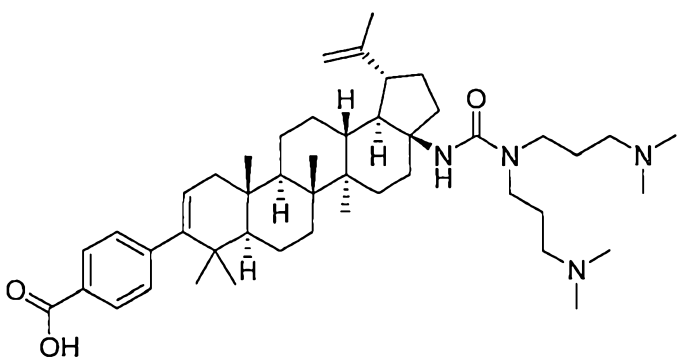
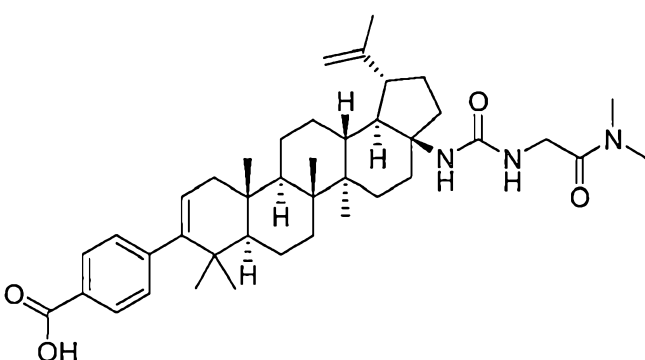
6		A
7		A
8		A
9		0.003

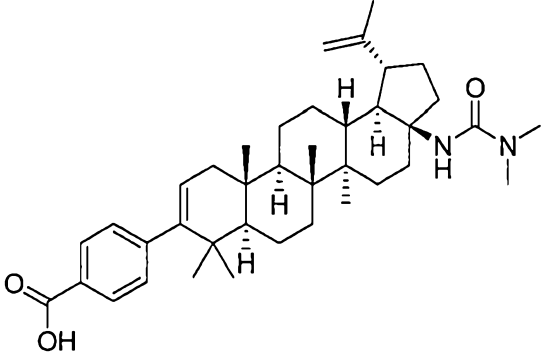
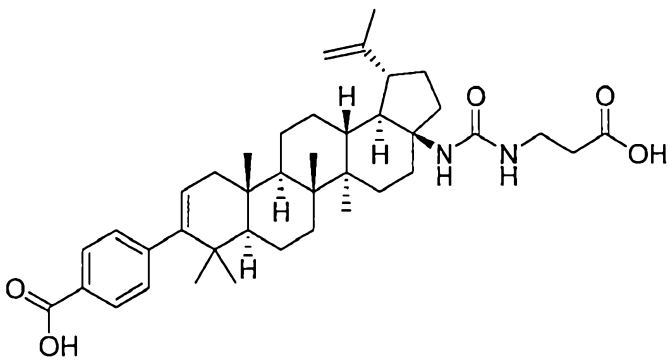
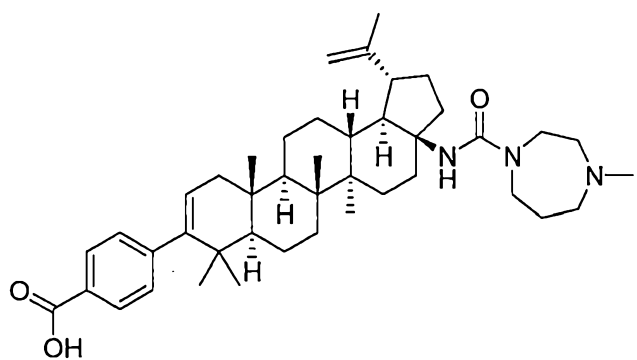
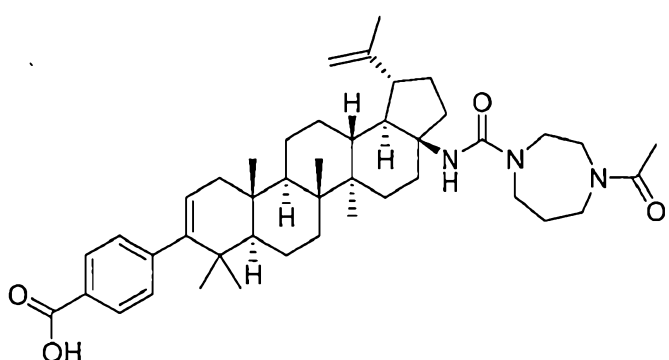
10		A
11		A
12		A
13		A
14		A

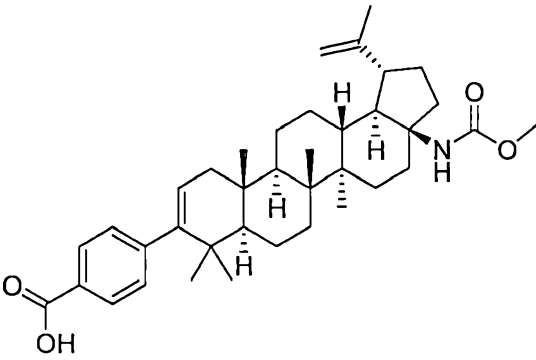
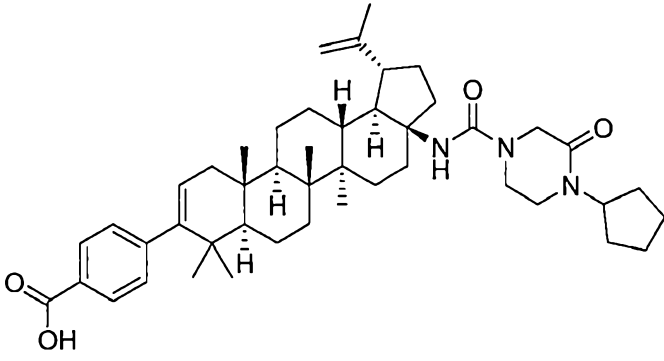
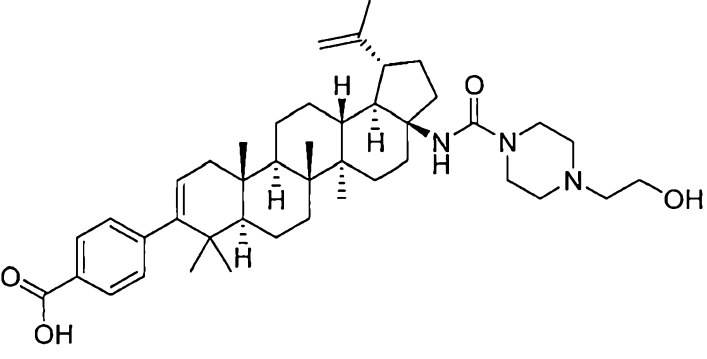
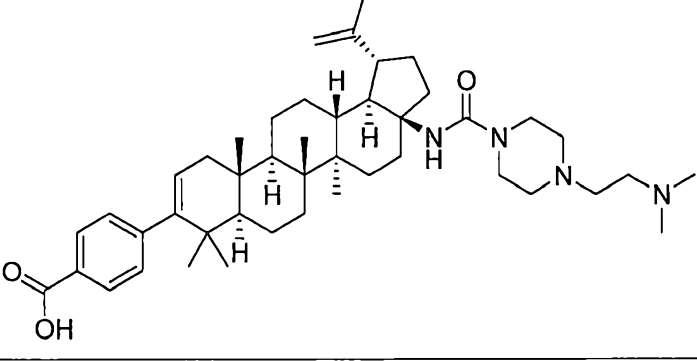
15		A
16		A
17		A
18		0.25

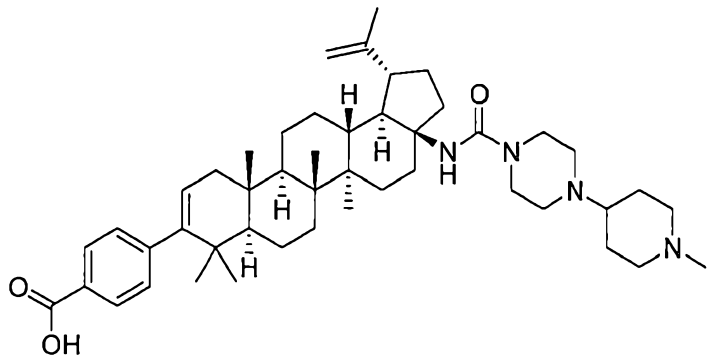
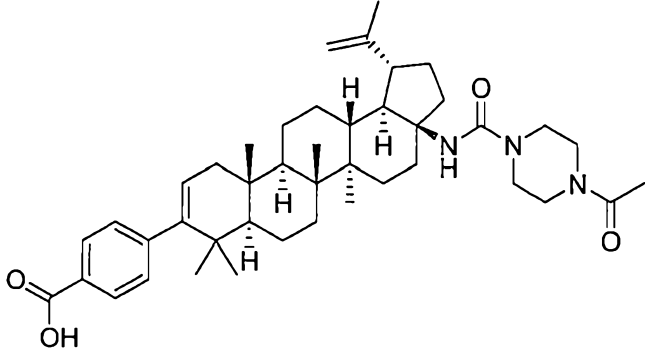
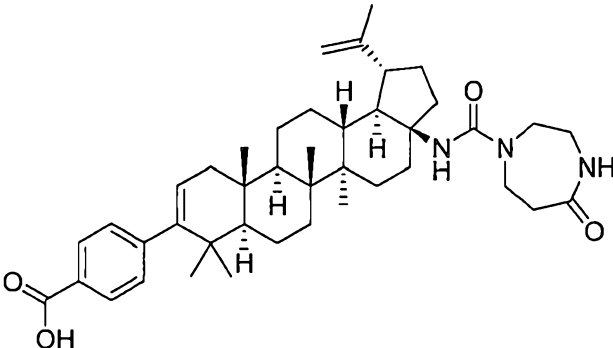
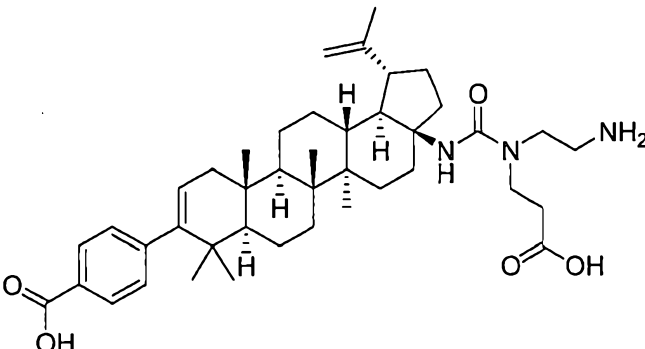
19		A
20		0.4
21		A
22		A
23		A

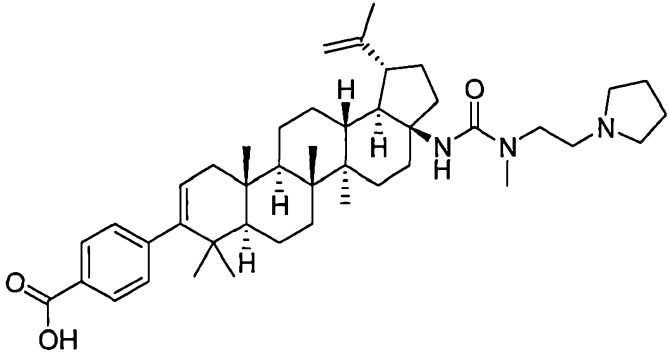
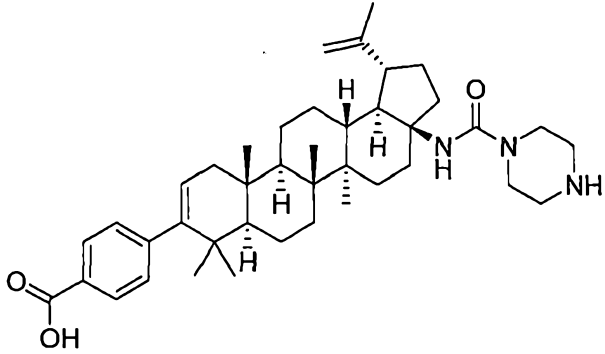
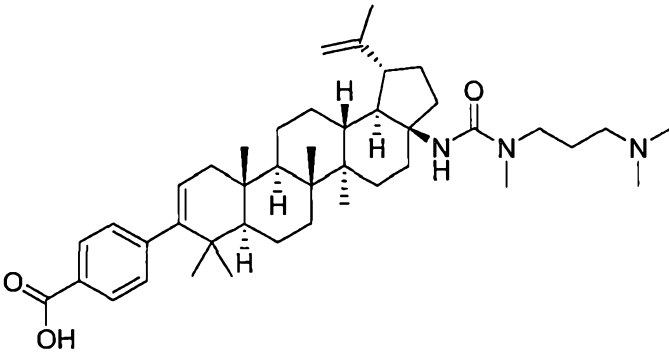
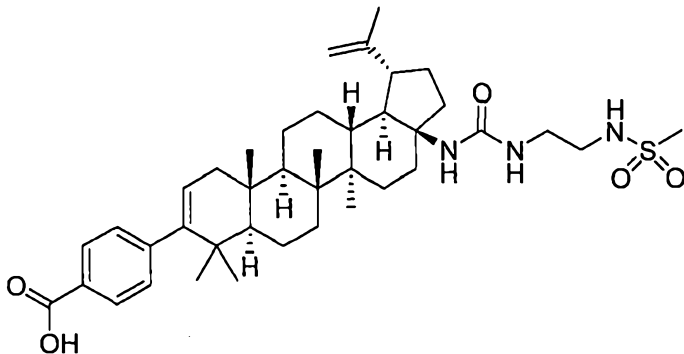
24		A
25		A
26		A
27		A

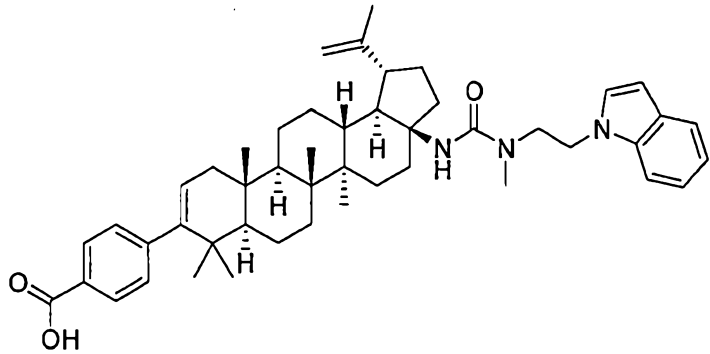
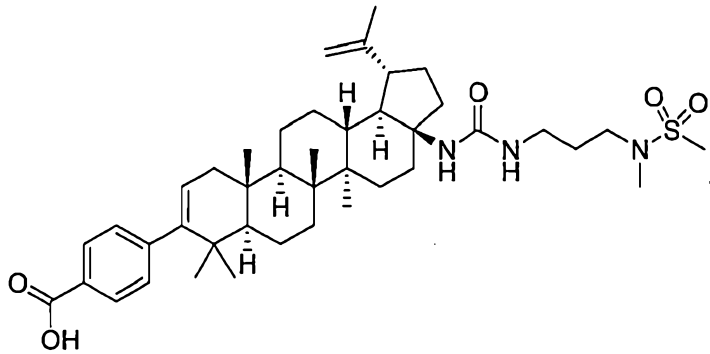
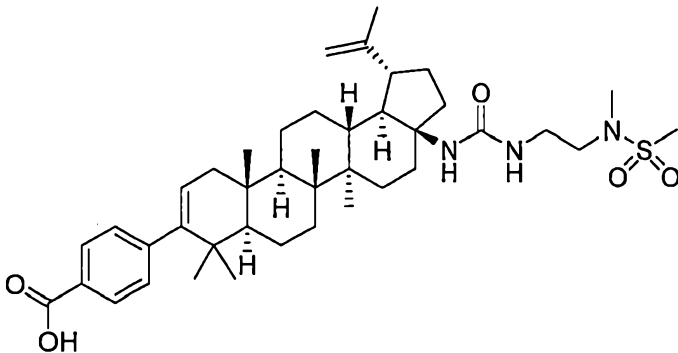
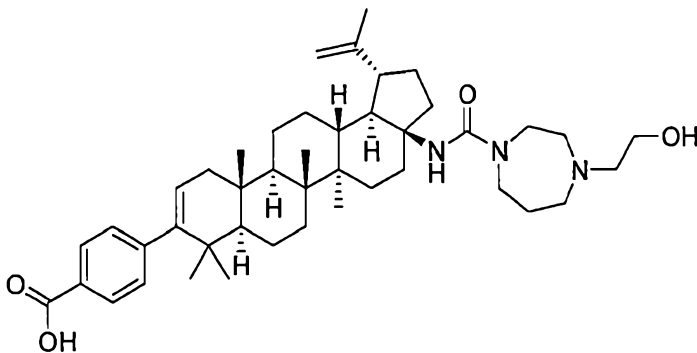
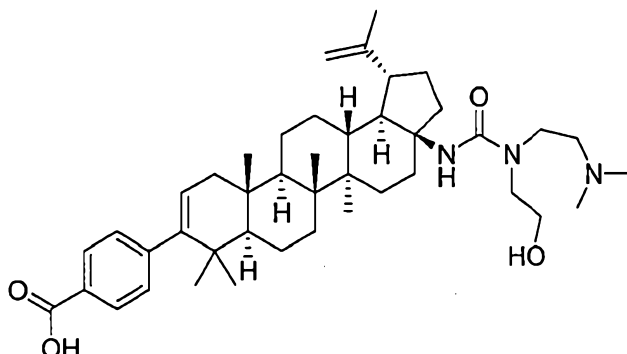
28		0.004
29		0.01
30		A
31		A

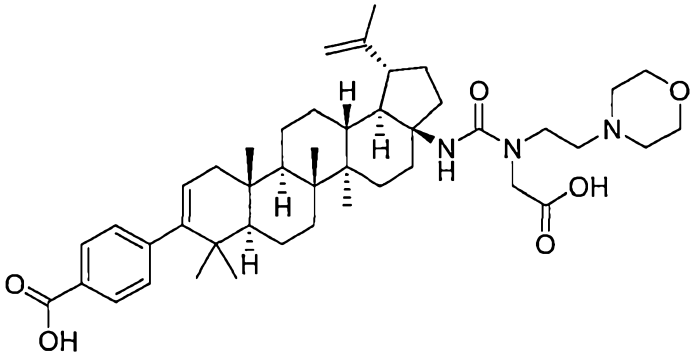
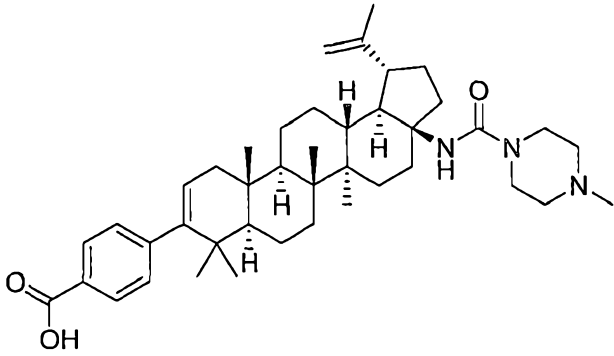
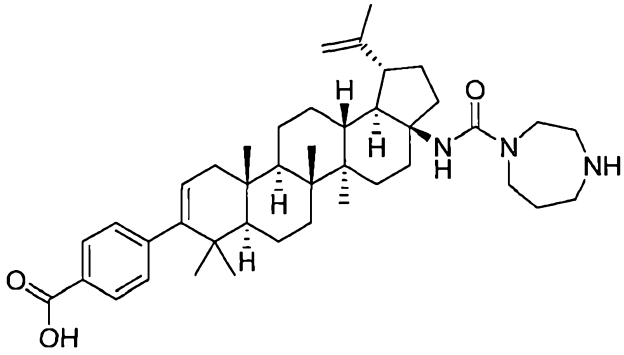
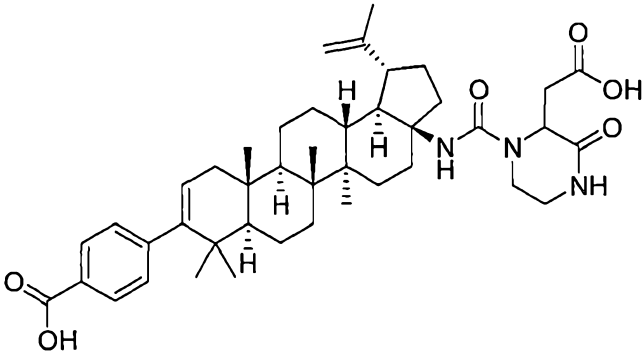
32	 <chem>CCN(C)C(=O)N[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C(=O)O)C)C</chem>	0.01
33	 <chem>OC(=O)CCNC(=O)N[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C(=O)O)C)C</chem>	A
34	 <chem>CN1CCN(C(=O)N[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]1CC=C4[C@@]2(CC[C@@H](C4)C(=O)O)C)CC1</chem>	0.002
35	 <chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)N[C@H]2CC[C@@H]3[C@H]1CC=C4[C@@]2(CC[C@@H](C4)C(=O)O)C)CC1</chem>	A

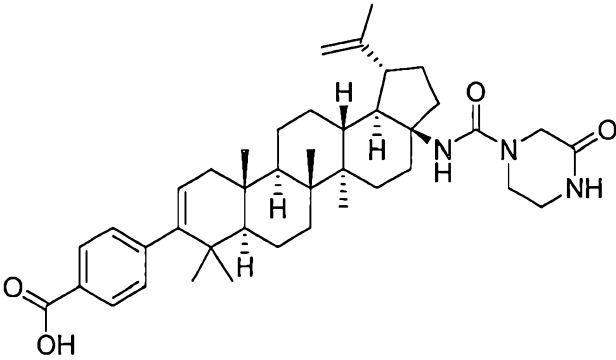
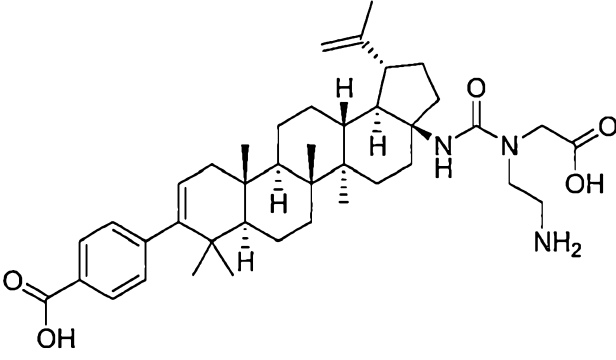
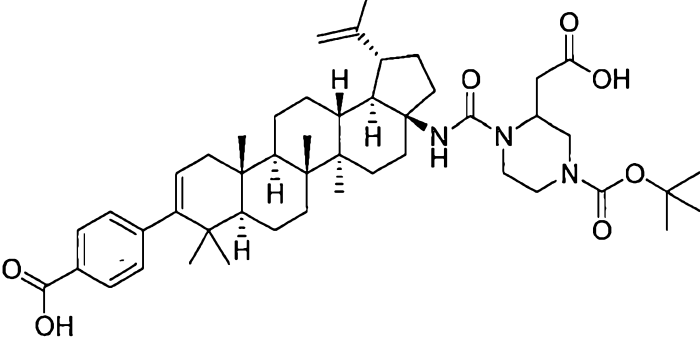
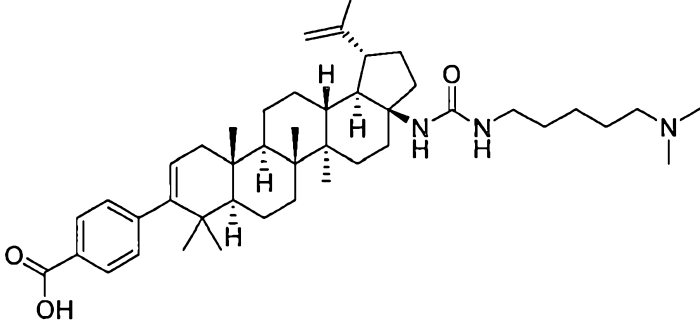
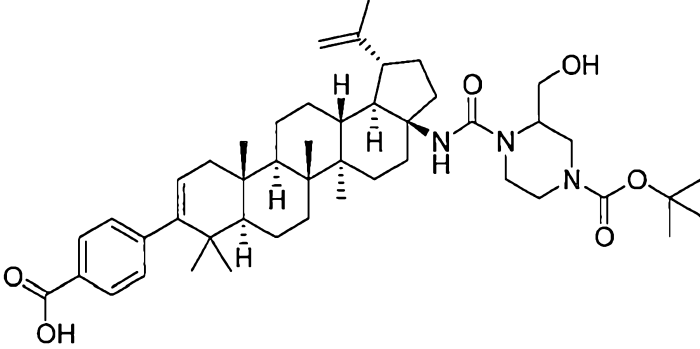
36		A
37		0.004
38		A
39		A

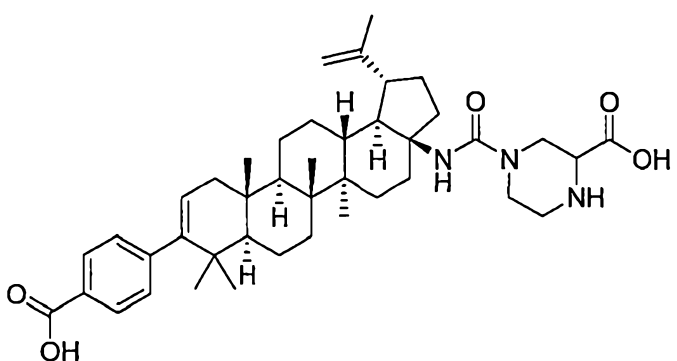
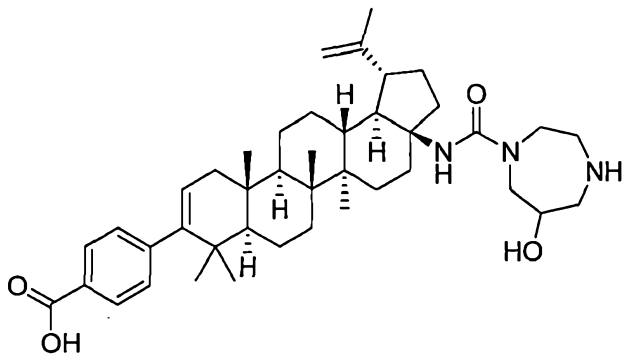
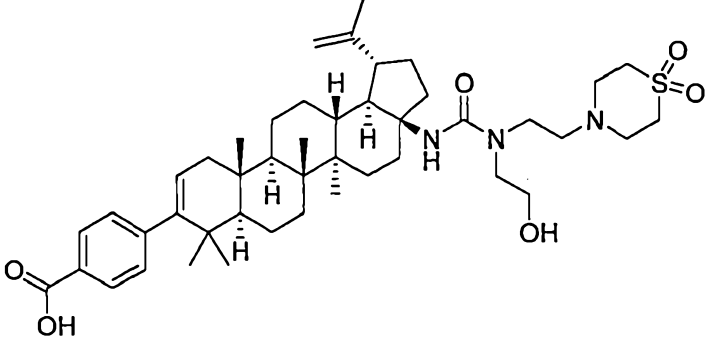
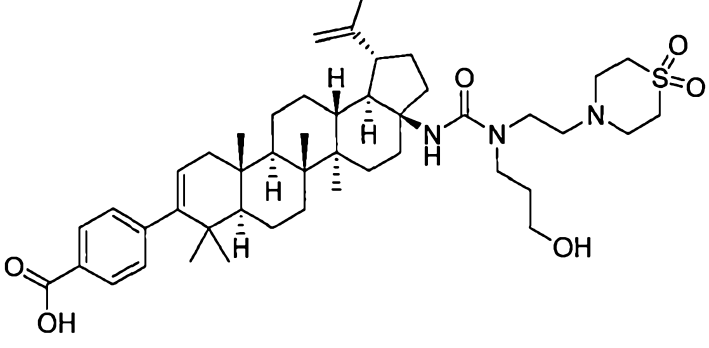
40		A
41		A
42		A
43		0.03

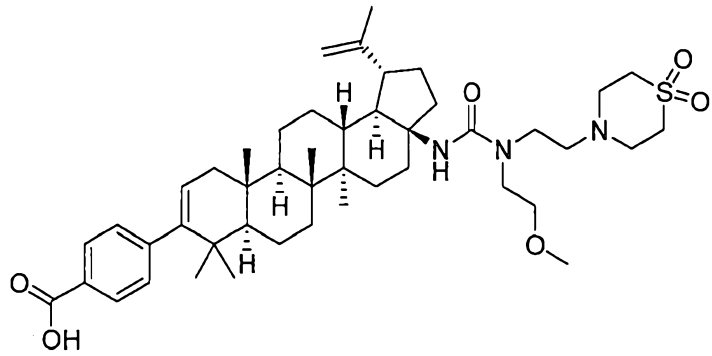
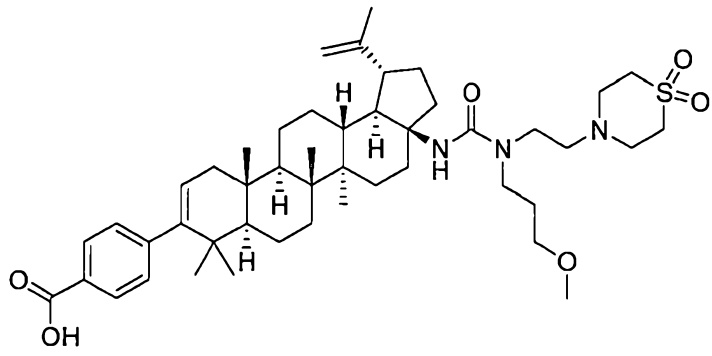
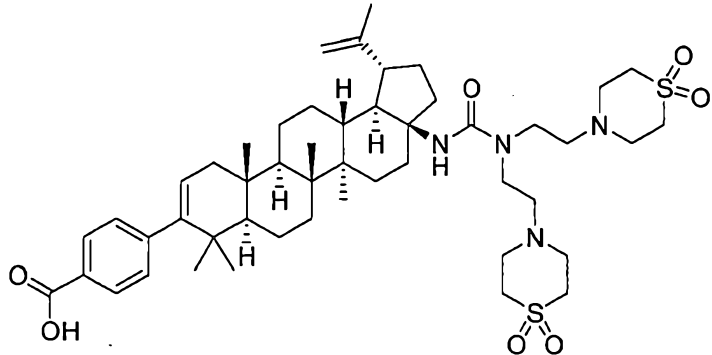
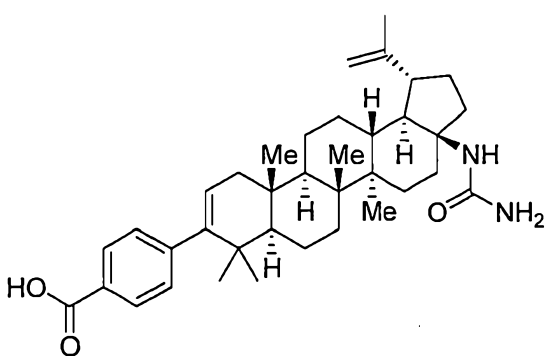
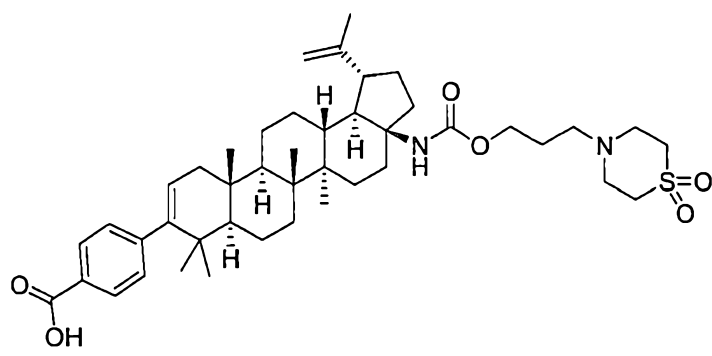
44		A
45		A
46		A
47		A

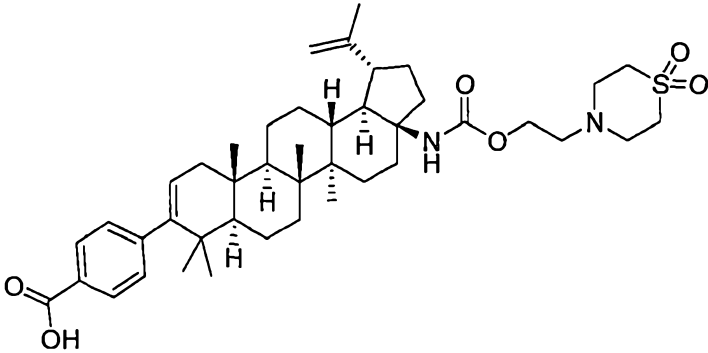
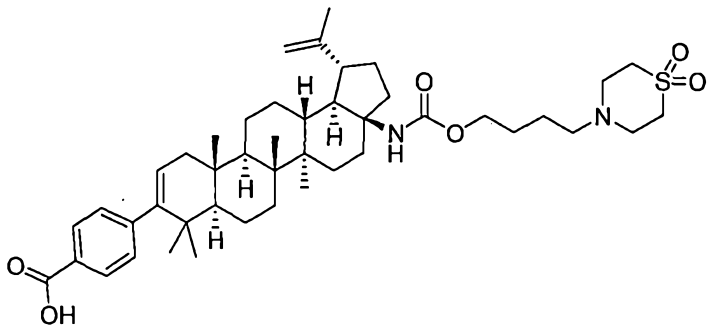
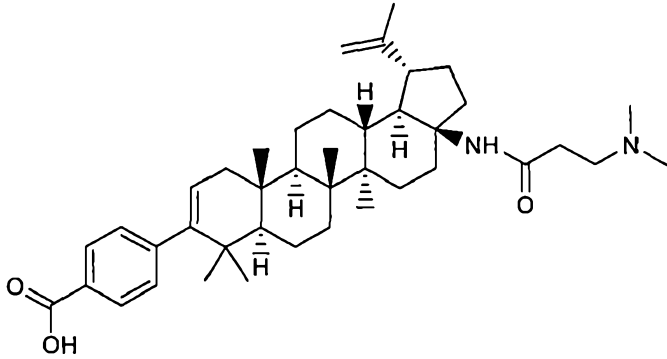
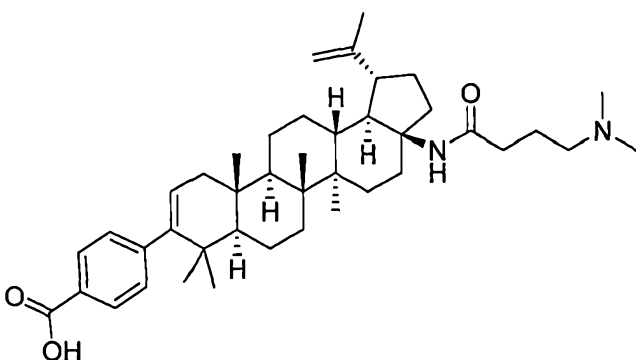
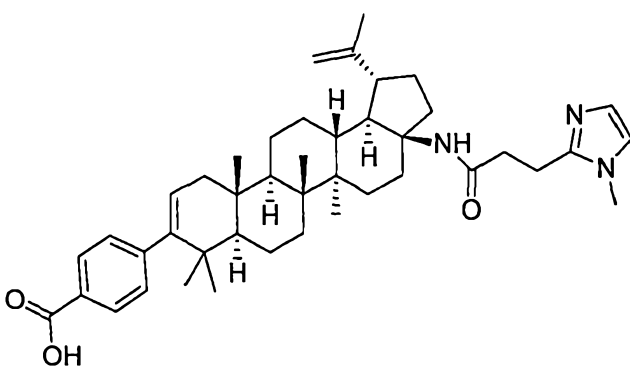
48		A
49		A
50		A
51		A
52		A

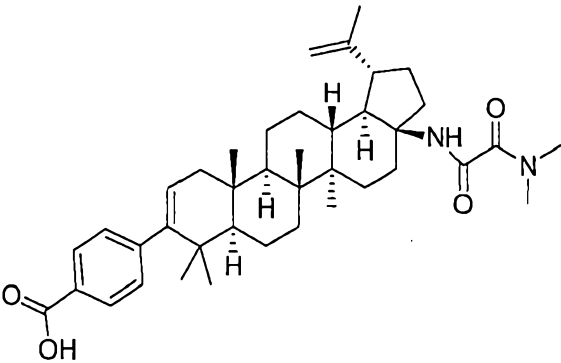
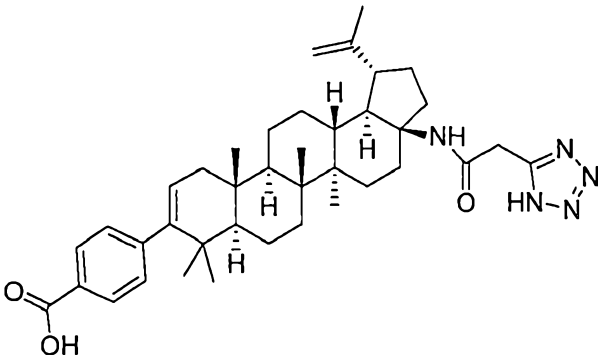
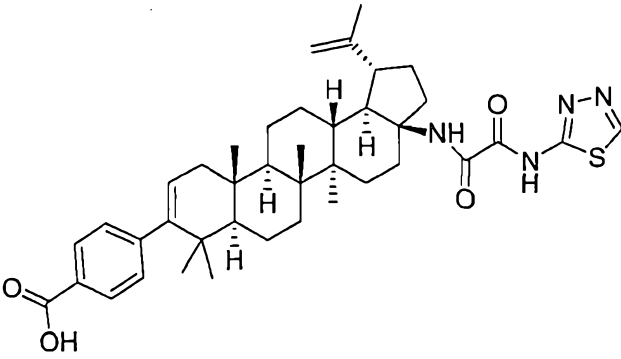
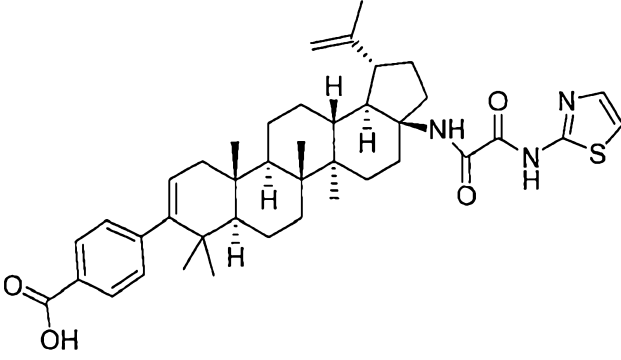
53		A
54		A
55		A
56		A

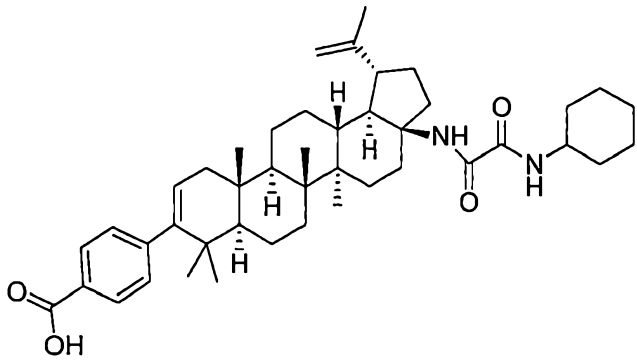
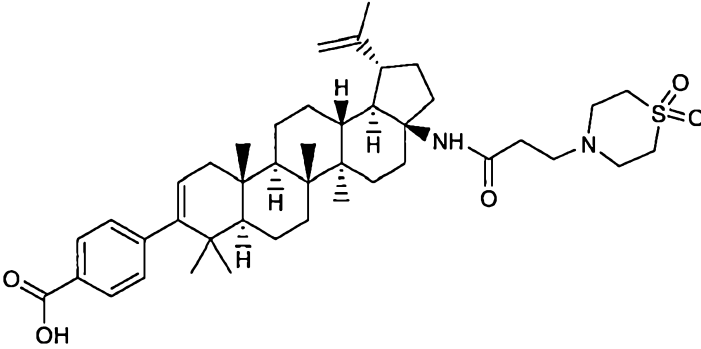
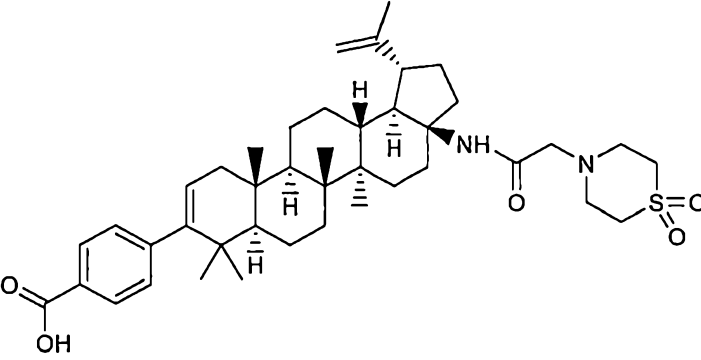
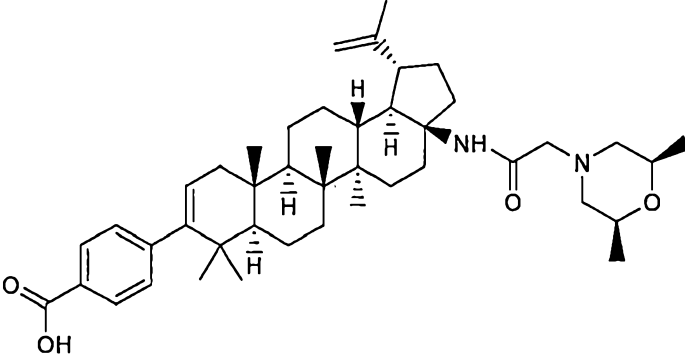
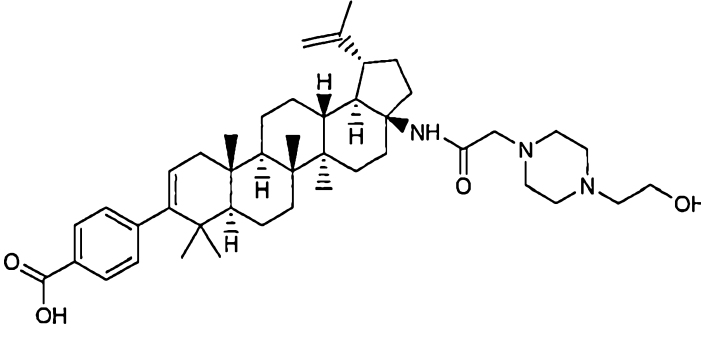
57		A
58		A
59		A
60		A
61		A

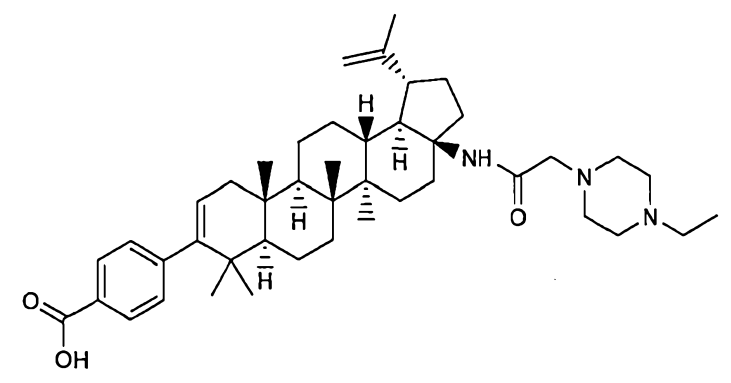
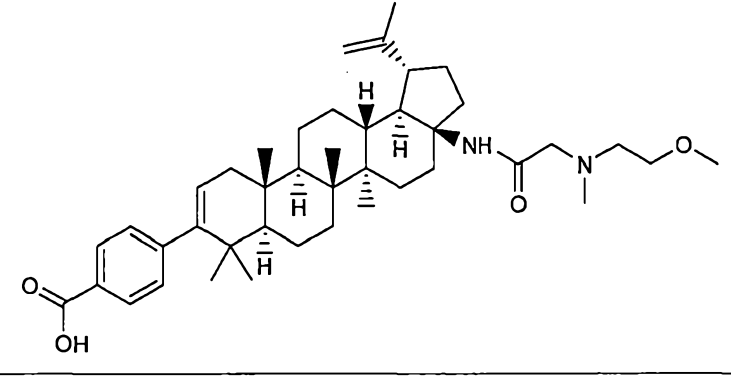
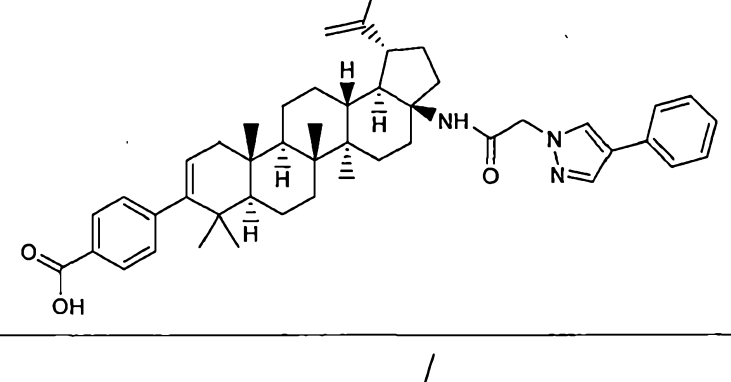
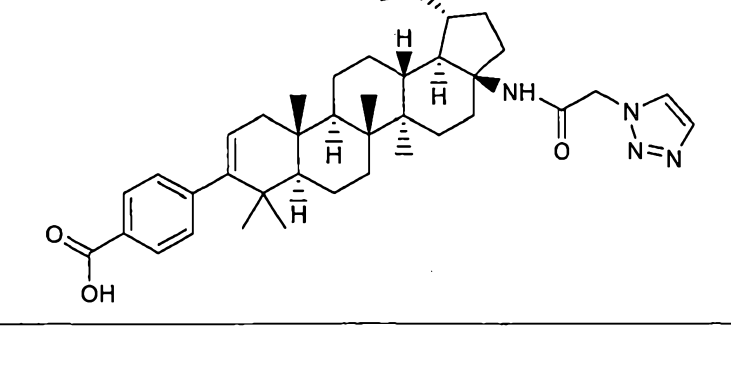
62		A
63		A
64		A
65		A
66		A

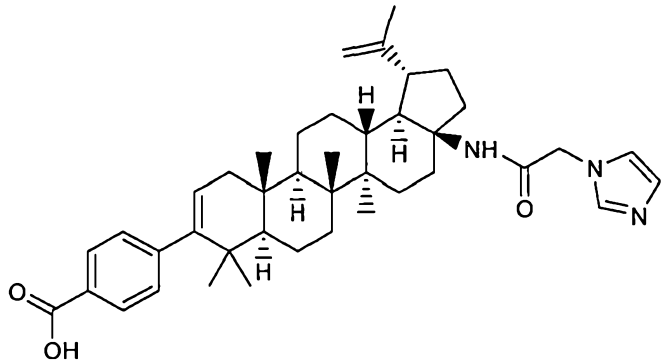
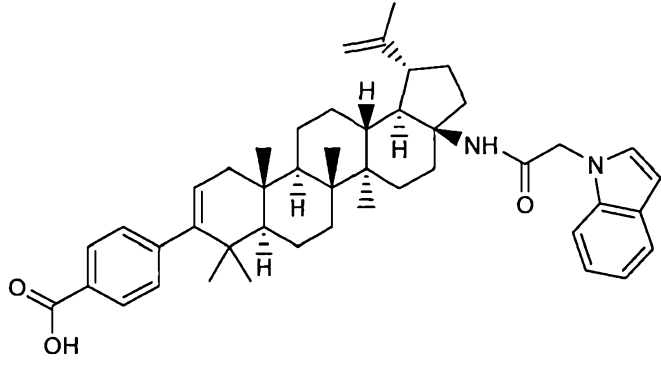
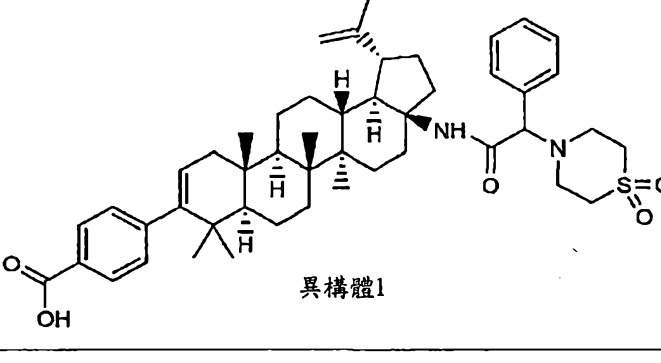
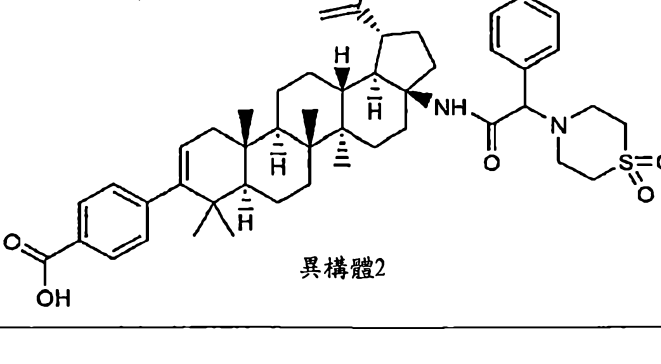
67		A
68		A
69		A
69-1		A
70		A

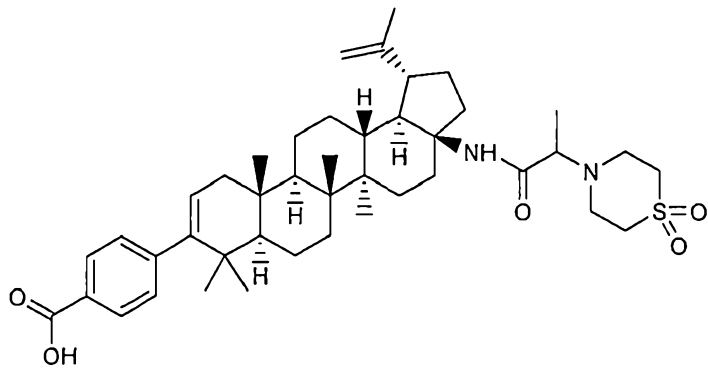
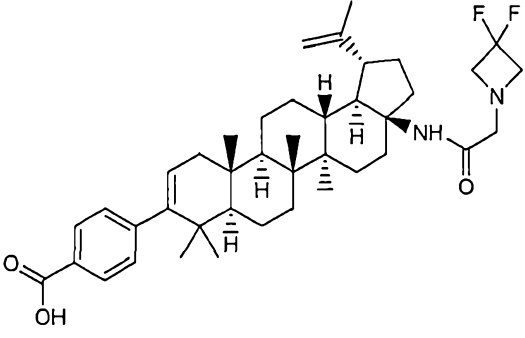
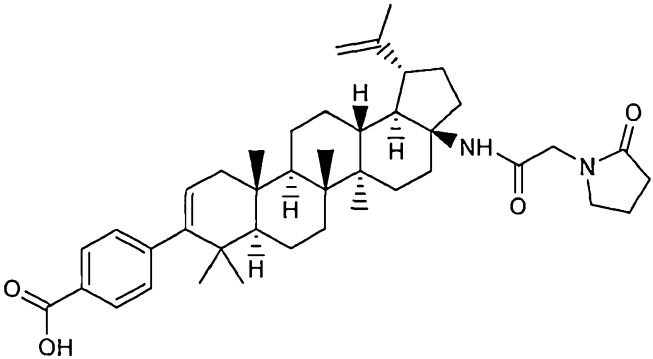
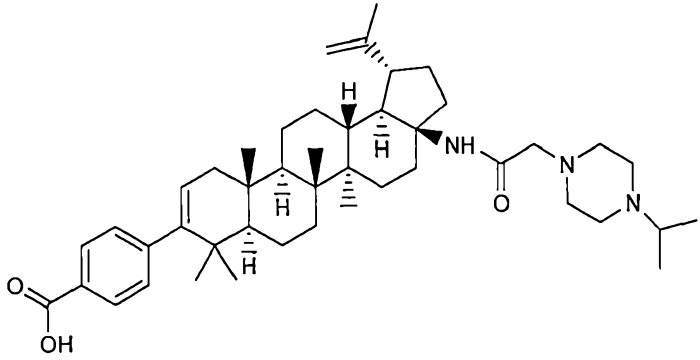
71		A
72		A
73		A
74		A
75		A

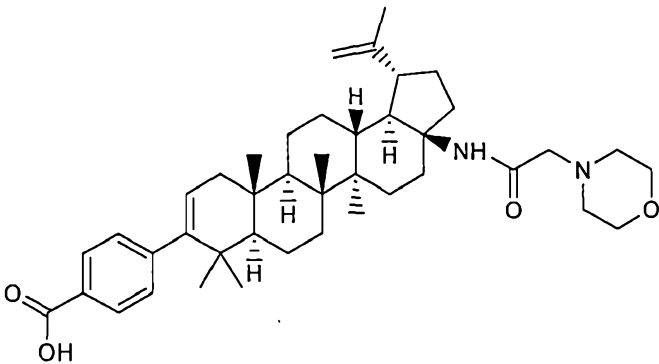
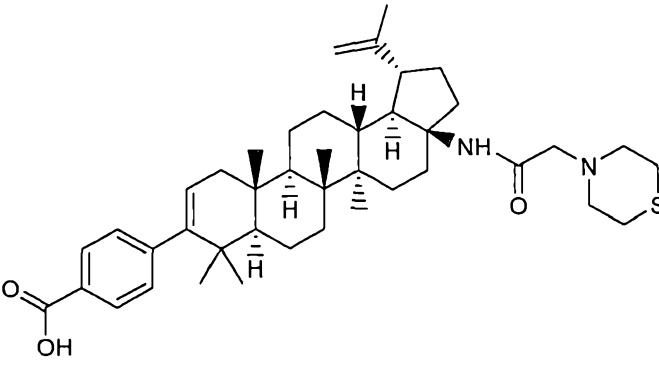
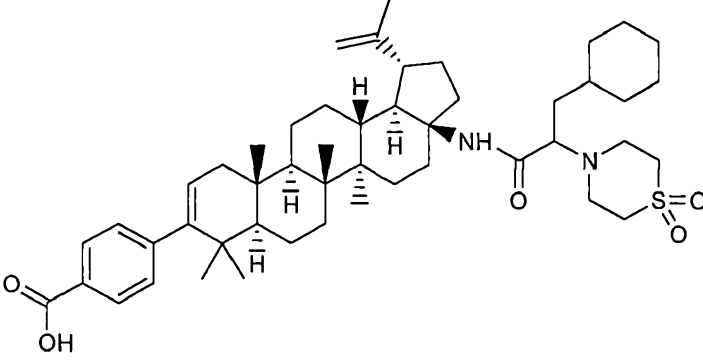
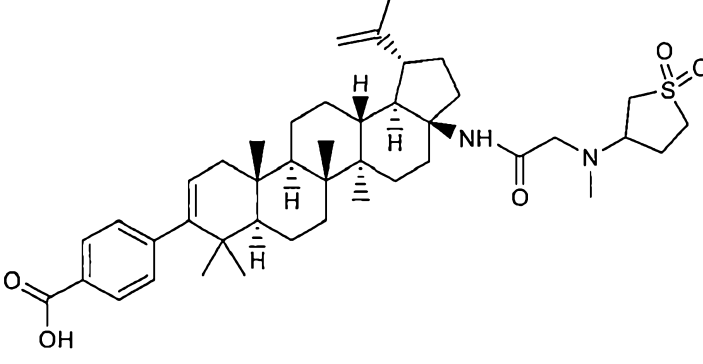
76	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid nucleus is substituted at C14 with a 4-oxocyclohex-3-en-1-yl group and at C3 with a (dimethylamino)carbamoyl group.	A
77	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid nucleus is substituted at C14 with a 4-oxocyclohex-3-en-1-yl group and at C3 with a (1H-tetrazol-5-ylmethyl)carbamoyl group.	A
78	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid nucleus is substituted at C14 with a 4-oxocyclohex-3-en-1-yl group and at C3 with a (1,2,4-thiazol-5-yl)carbamoyl group.	A
79	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid nucleus is substituted at C14 with a 4-oxocyclohex-3-en-1-yl group and at C3 with a (thiazol-5-yl)carbamoyl group.	A

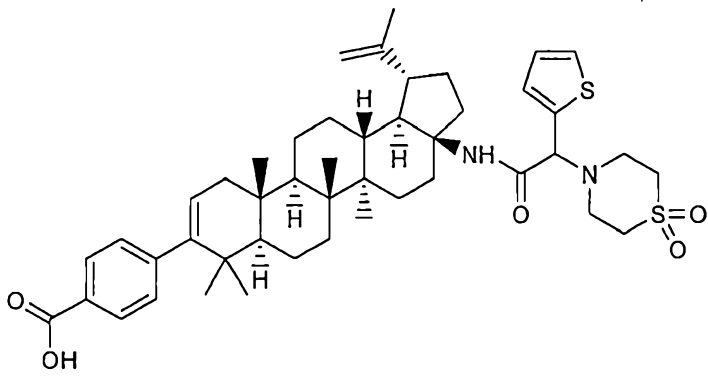
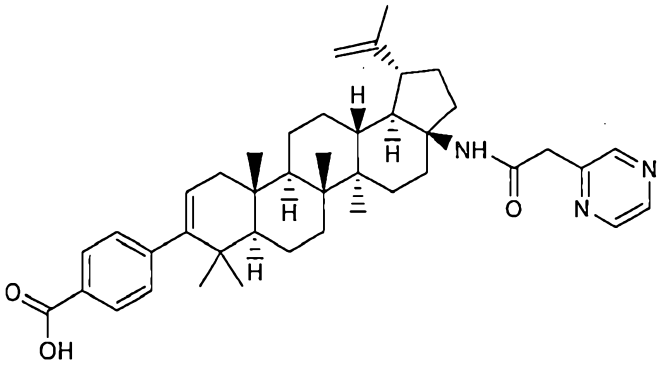
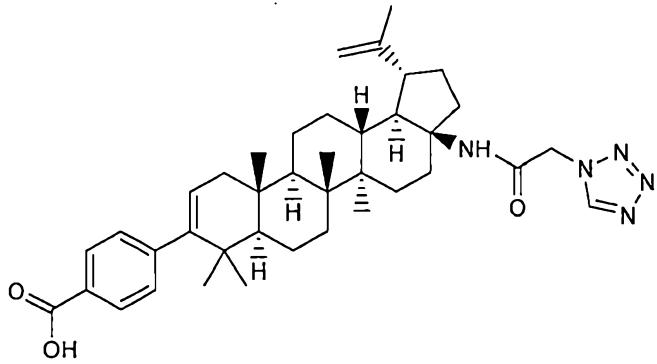
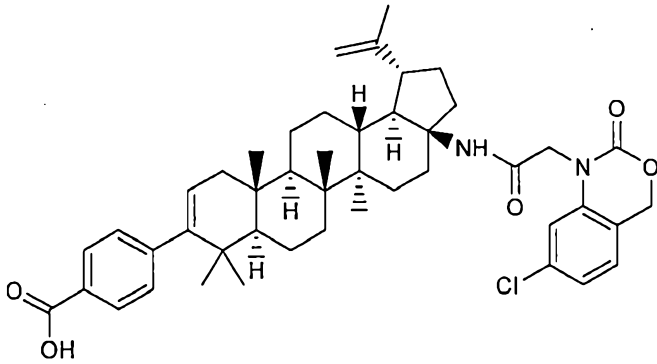
80		0.11
81		A
82		A
83		A
84		A

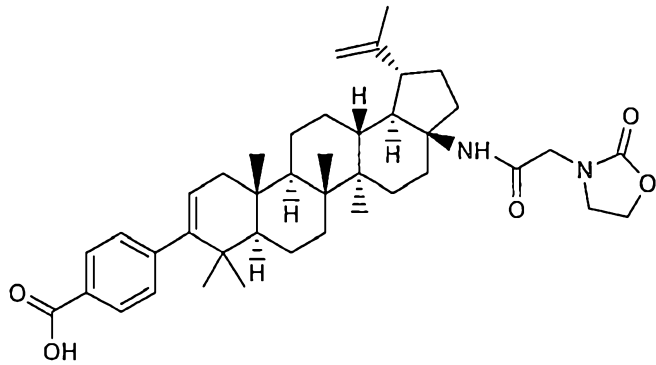
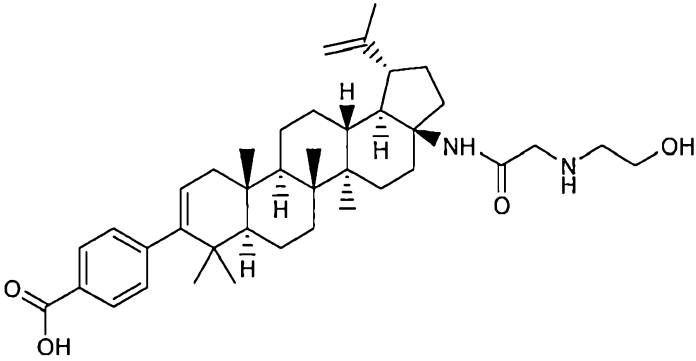
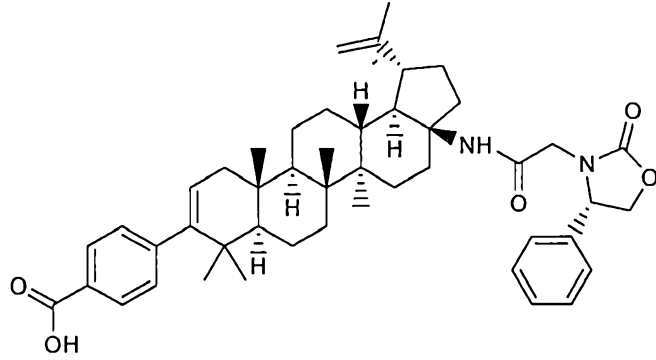
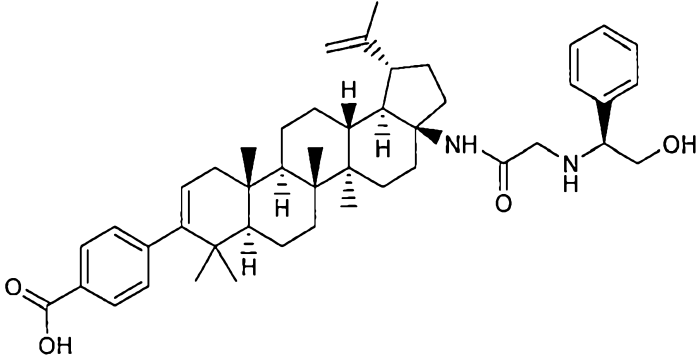
85		A
86		A
87		A
88		A

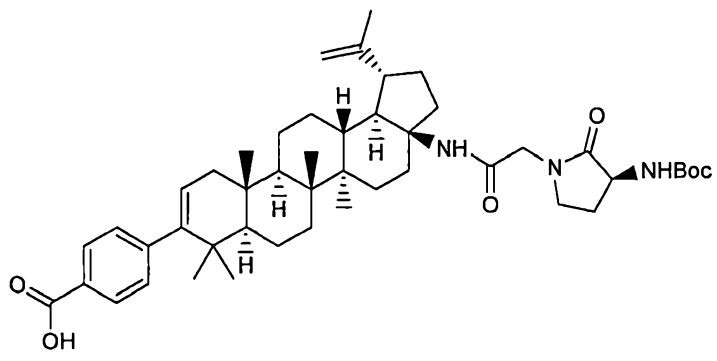
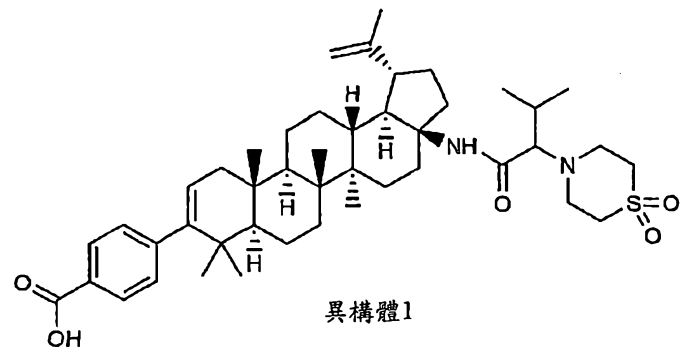
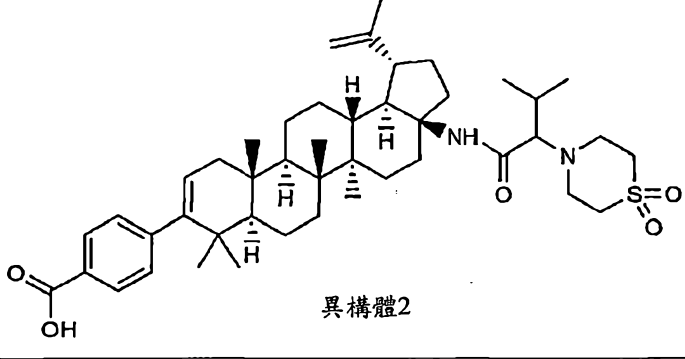
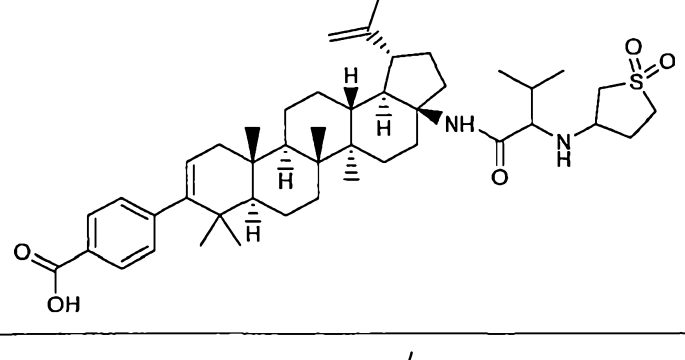
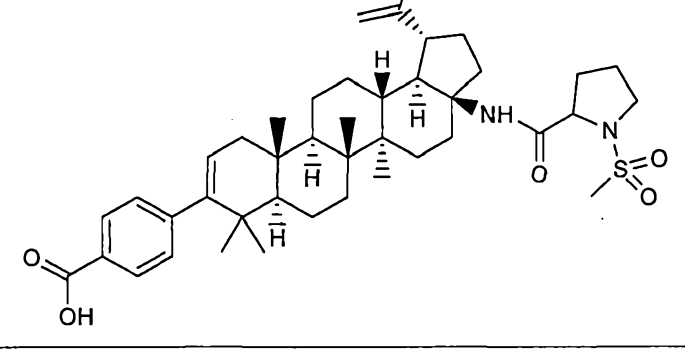
89		A
90		0.02
91	 異構體1	A
92	 異構體2	A

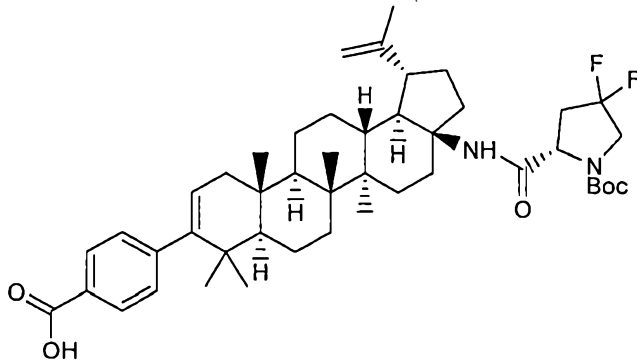
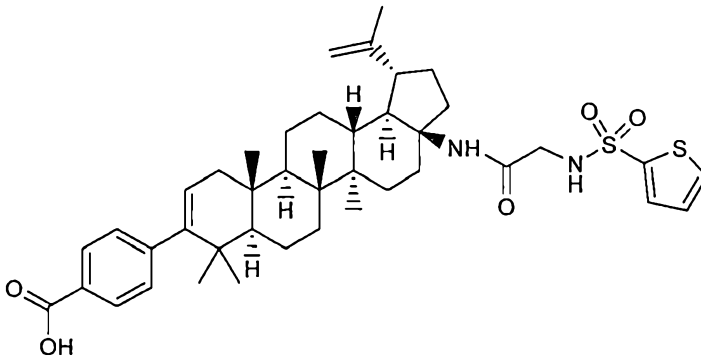
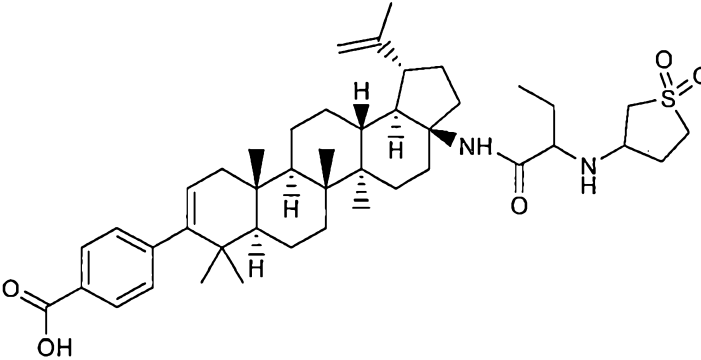
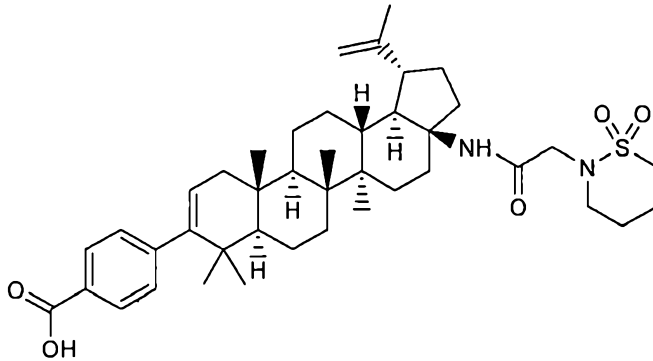
93		A
94		A
95		A
96		A

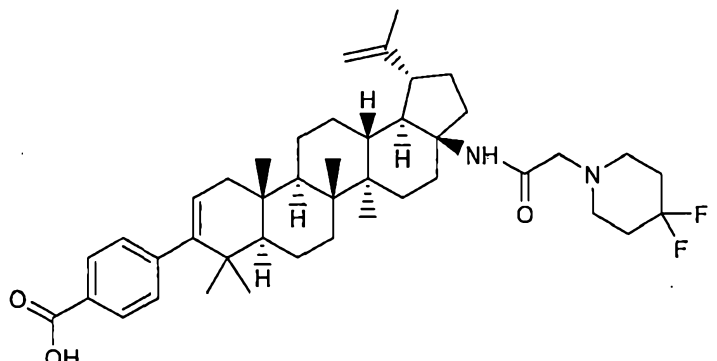
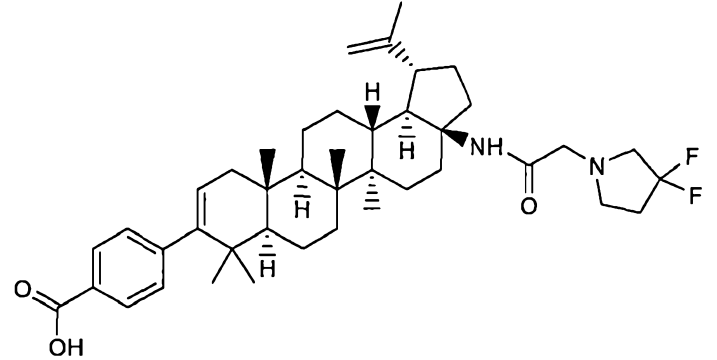
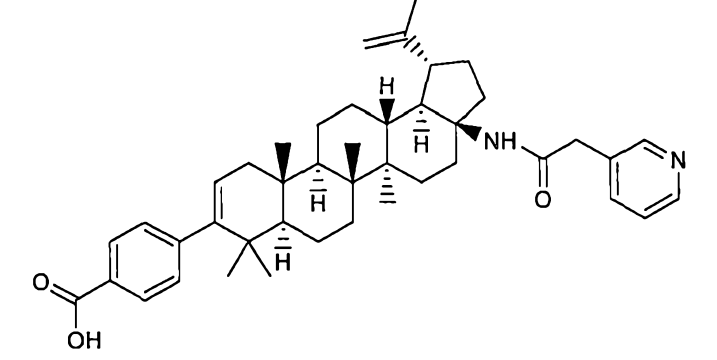
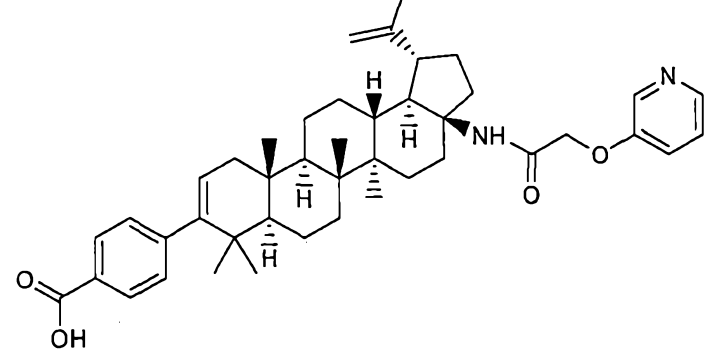
97		A
98		A
99		A
100		A

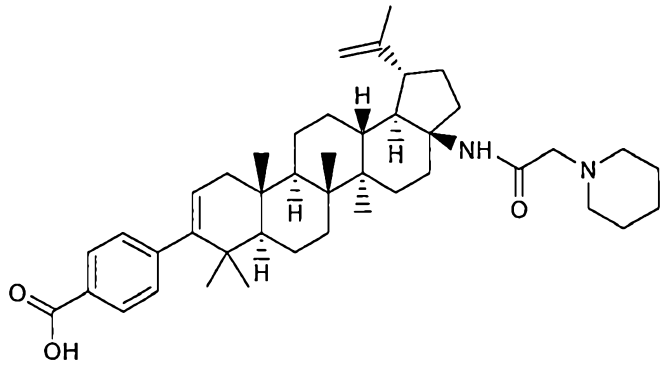
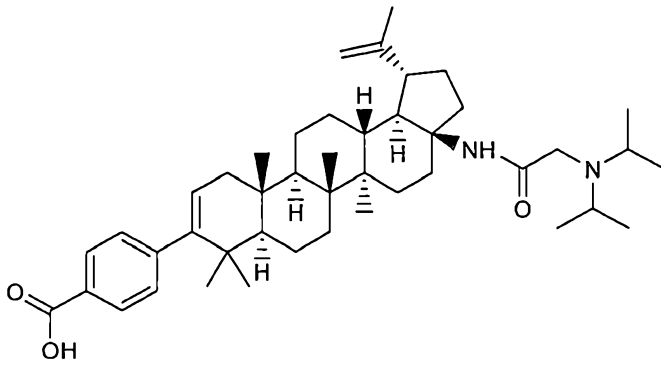
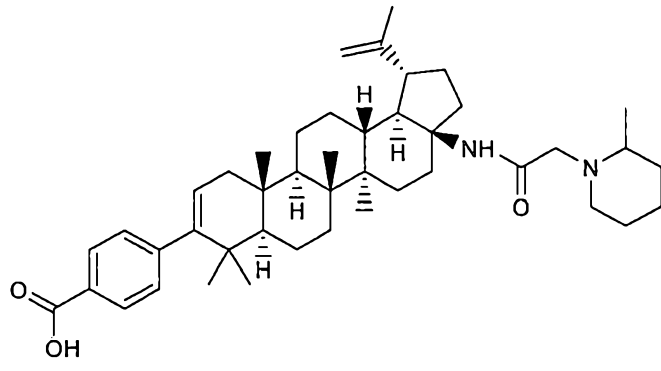
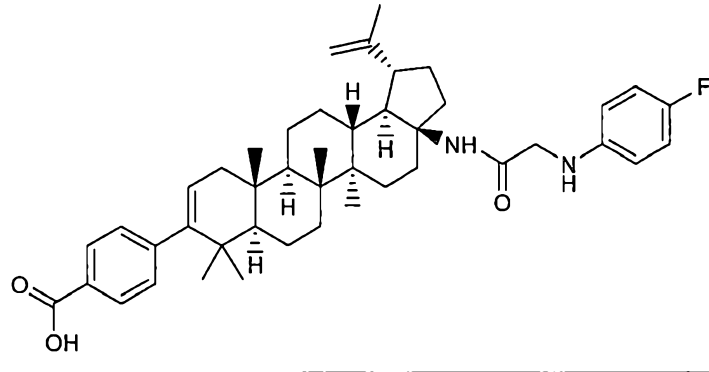
101	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3 and a (thiomethylsulfonyl)amino side chain at C14.	A
102	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3 and a (pyrimidin-2-ylmethyl)amino side chain at C14.	A
103	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3 and a (1H-tetrazol-5-ylmethyl)amino side chain at C14.	A
104	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3 and a (4-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylmethyl)amino side chain at C14.	A

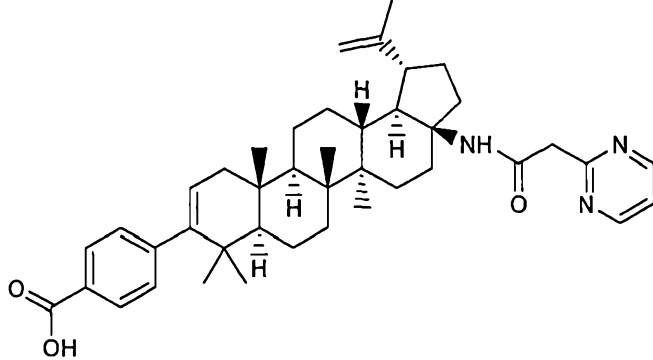
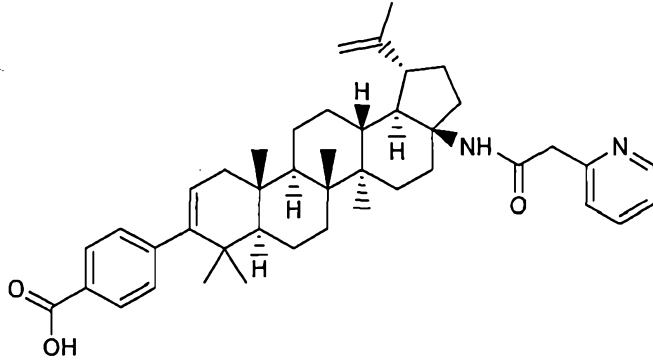
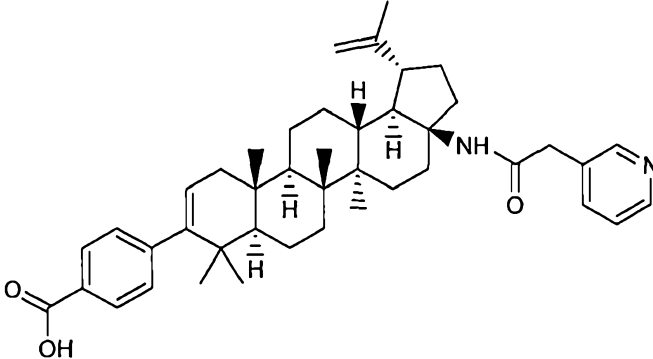
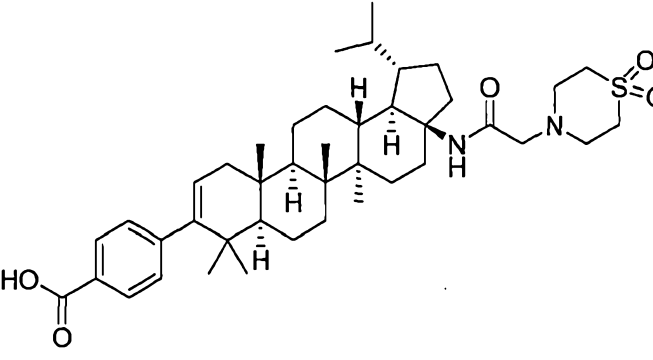
105		A
106		A
107		A
108		A

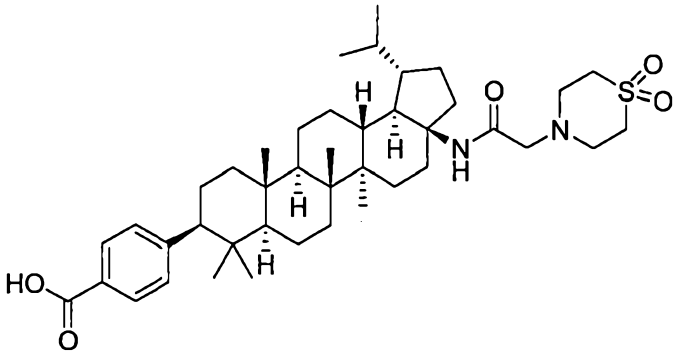
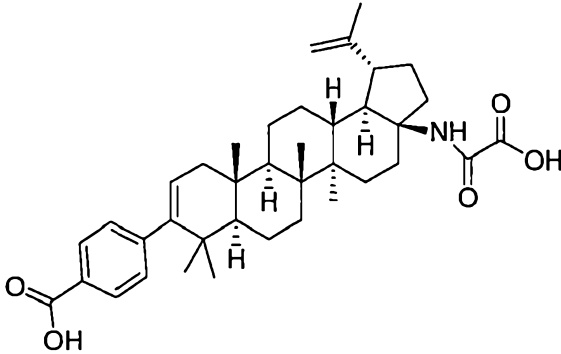
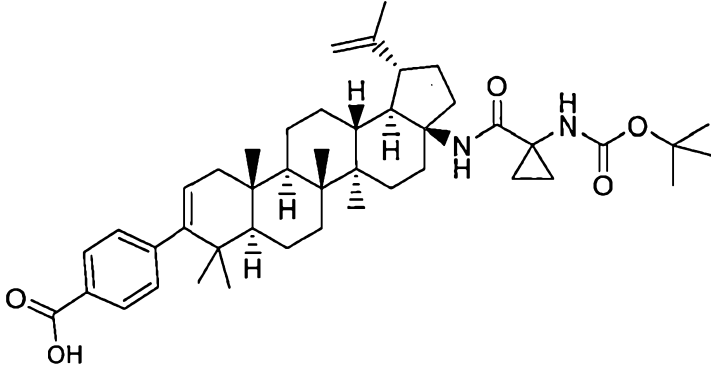
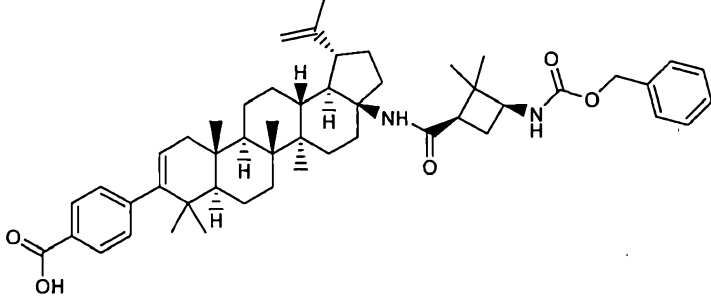
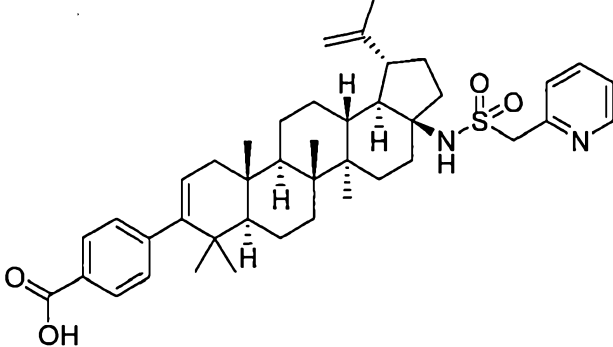
109	 Chemical structure of compound 109: A steroid derivative with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3, a vinyl group at C14, and a (2S,3S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopropyl side chain at C17.	A
110	 Chemical structure of compound 110: A steroid derivative with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3, a vinyl group at C14, and a (2S,3S)-2-((isopropyl(1,1-dioxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)amino)-3-oxopropyl side chain at C17. 異構體1	A
111	 Chemical structure of compound 111: A steroid derivative with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3, a vinyl group at C14, and a (2S,3S)-2-((isopropyl(1,1-dioxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)amino)-3-oxopropyl side chain at C17. 異構體2	A
112	 Chemical structure of compound 112: A steroid derivative with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3, a vinyl group at C14, and a (2S,3S)-2-((isopropyl(1,1-dioxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)amino)-3-oxopropyl side chain at C17.	A
113	 Chemical structure of compound 113: A steroid derivative with a 4-phenylbutanoic acid side chain at C3, a vinyl group at C14, and a (2S,3S)-2-((isopropyl(1,1-dioxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)amino)-3-oxopropyl side chain at C17.	A

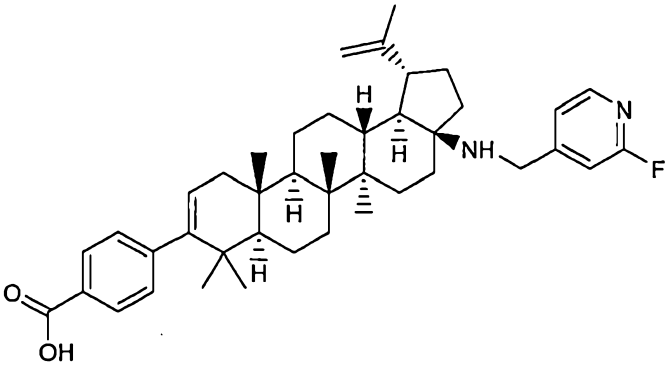
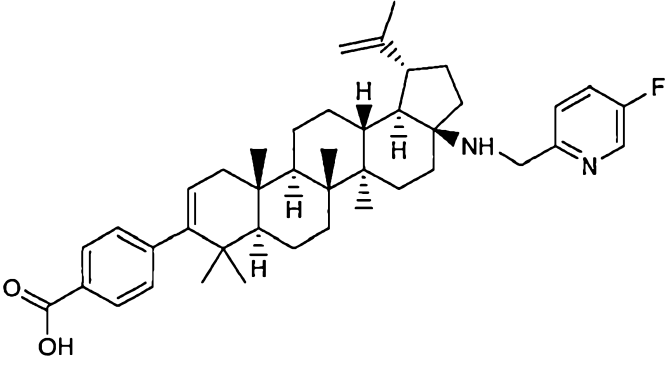
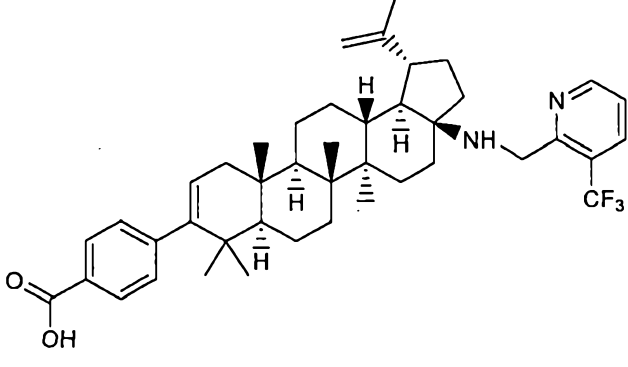
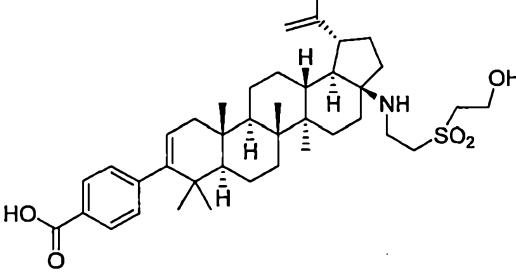
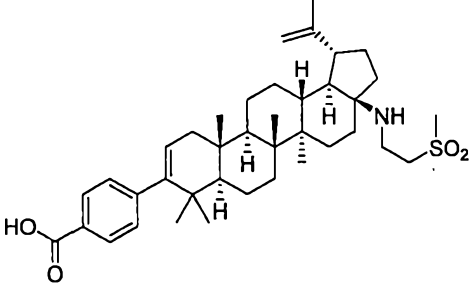
114		A
115		A
116		A
117		A

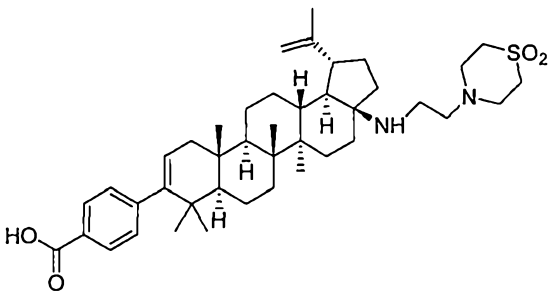
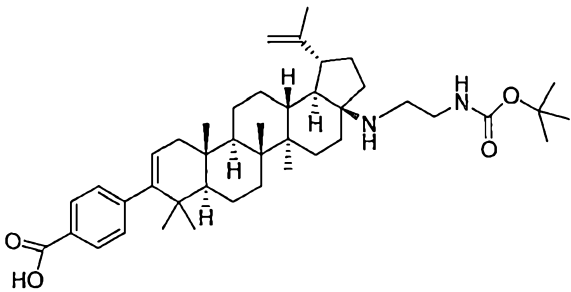
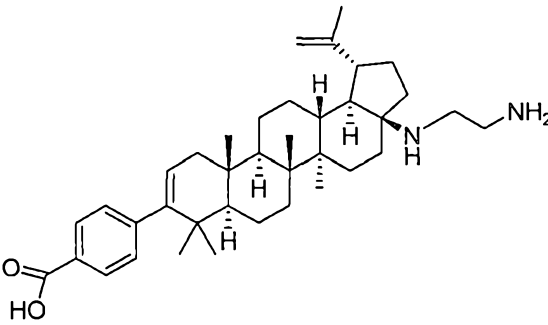
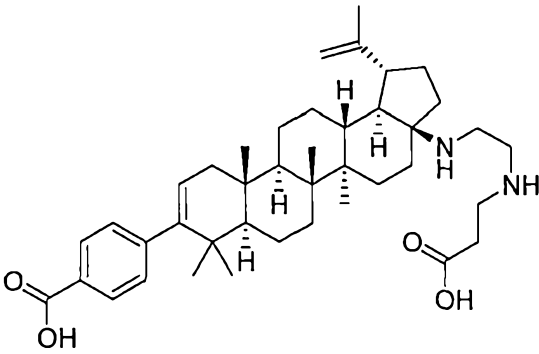
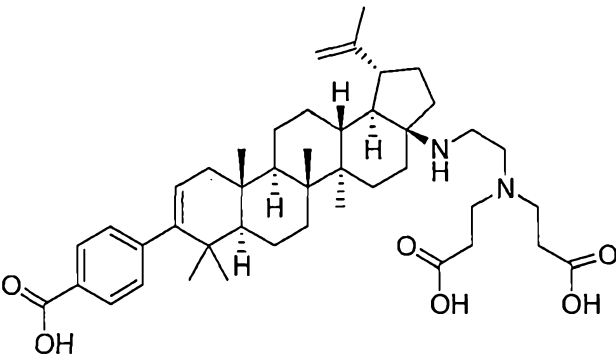
118		A
119		A
120		A
121		A

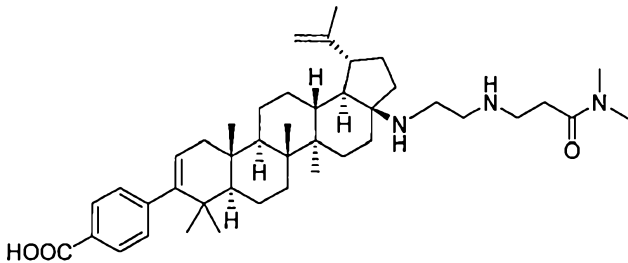
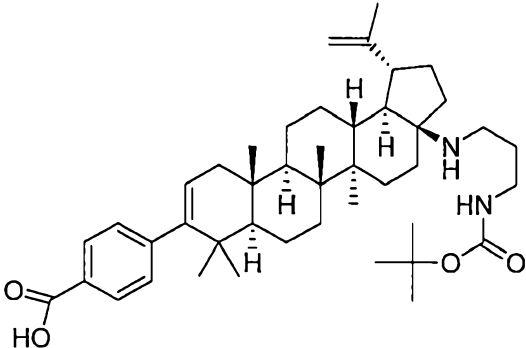
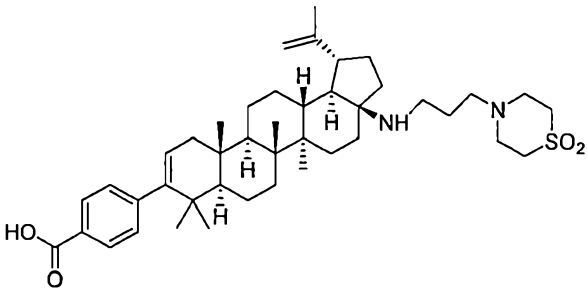
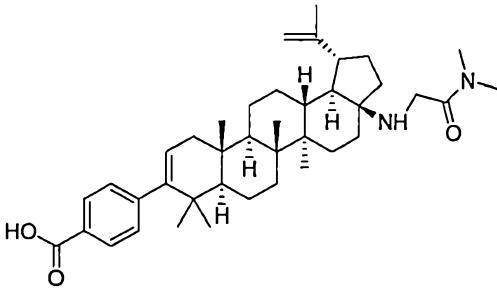
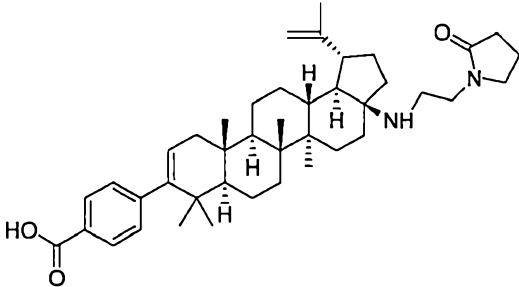
122		A
123		A
124		A
125		A

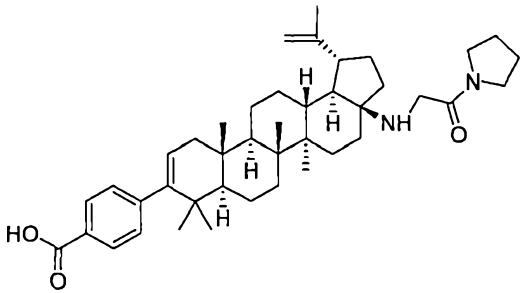
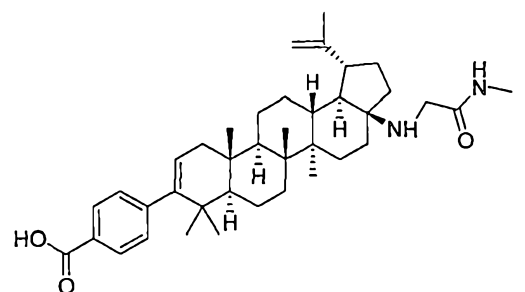
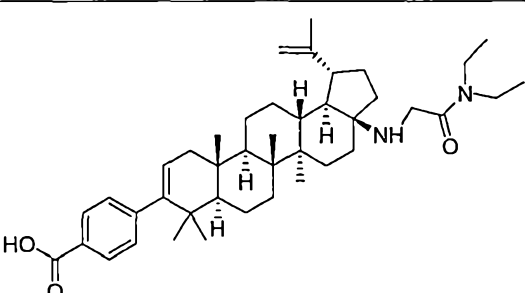
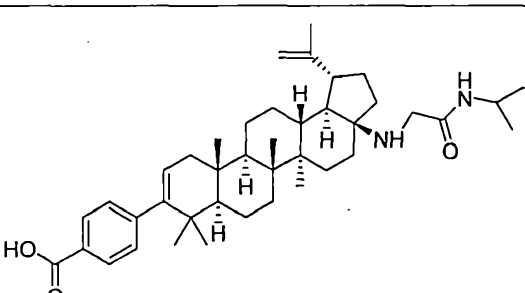
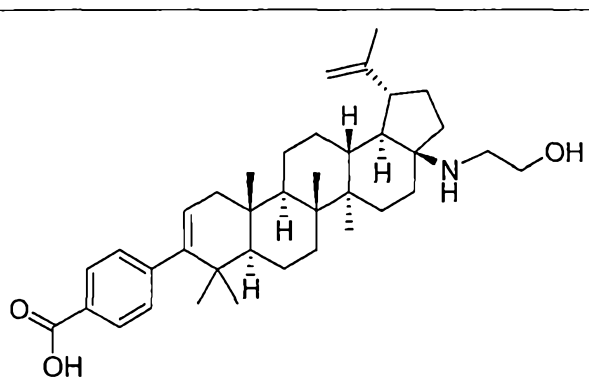
126		A
127		A
128		A
129		A

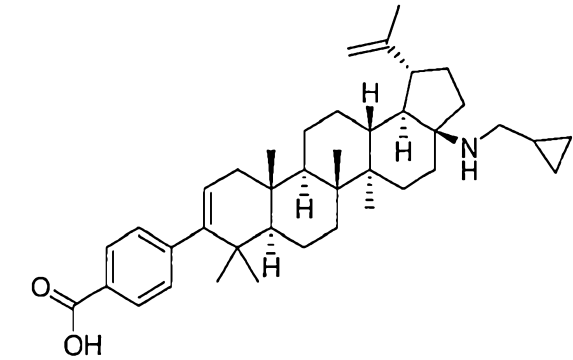
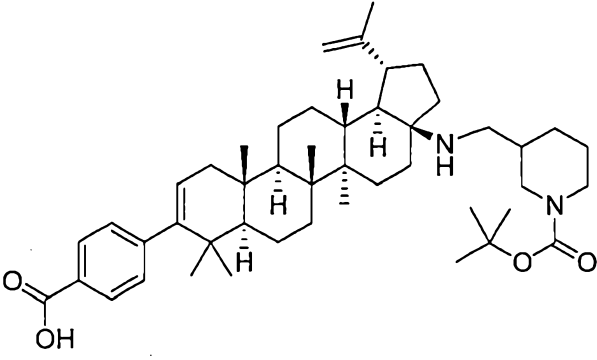
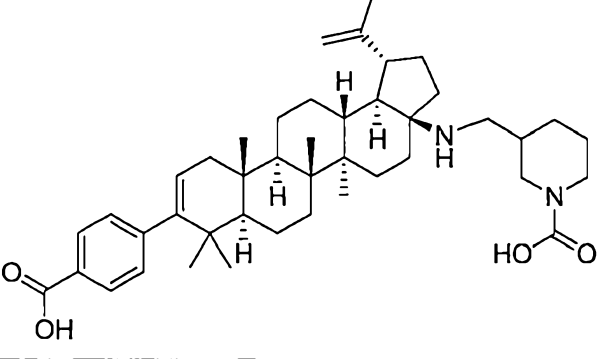
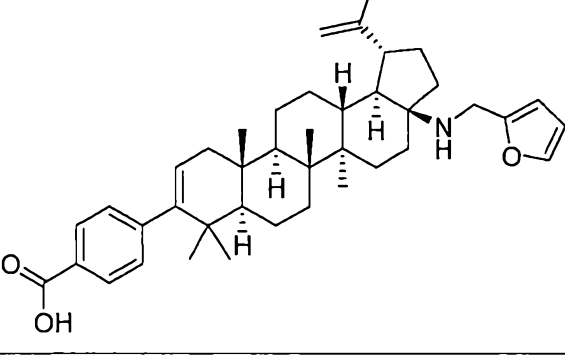
130		A
130-1		B
130-2		A
130-3		A
131		A

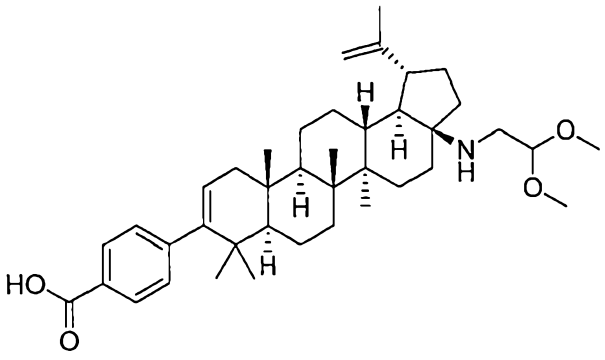
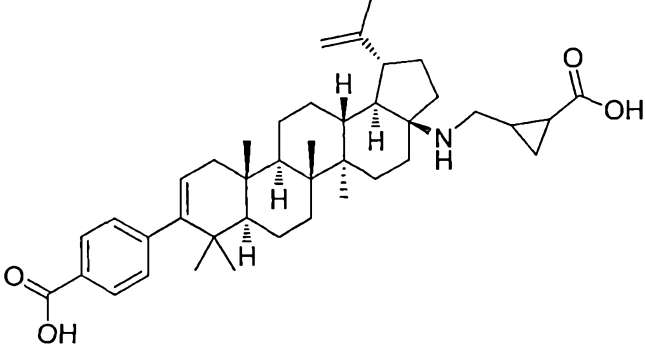
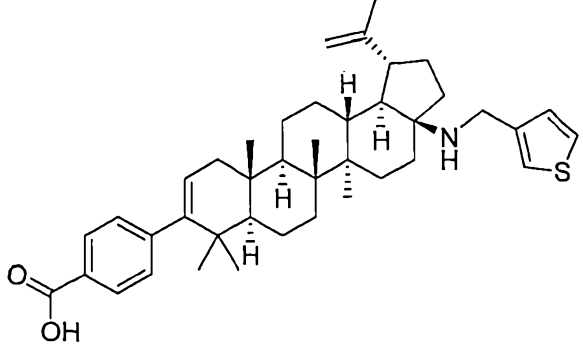
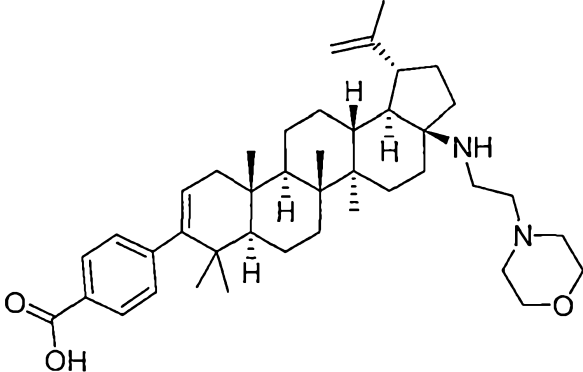
132		A
133		0.03
134		0.10
135		A
136		A

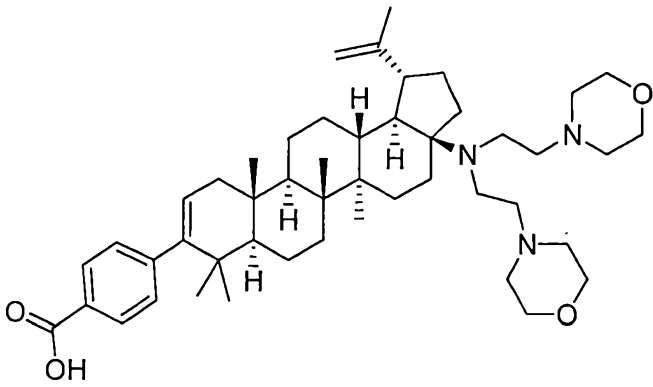
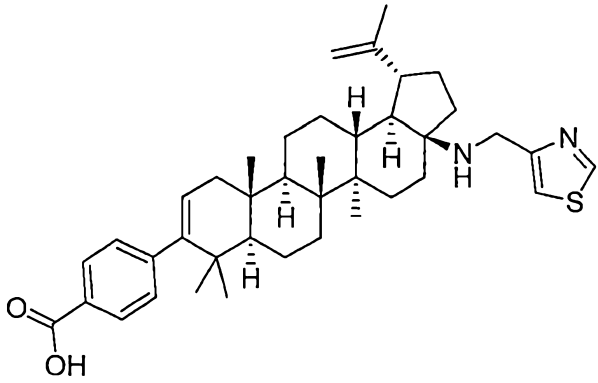
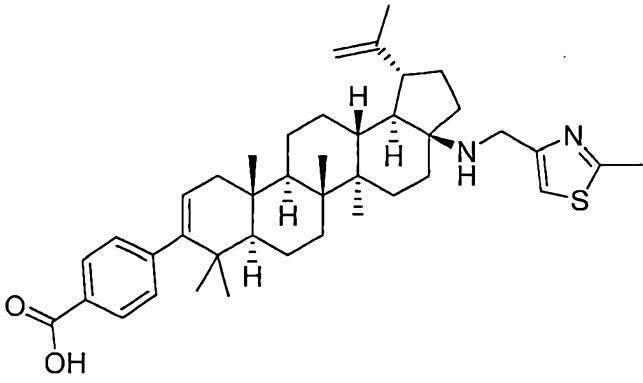
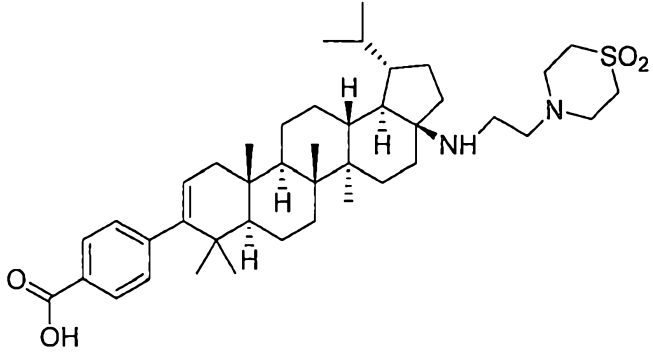
137		A
138		A
139		A
140		0.009
141		A

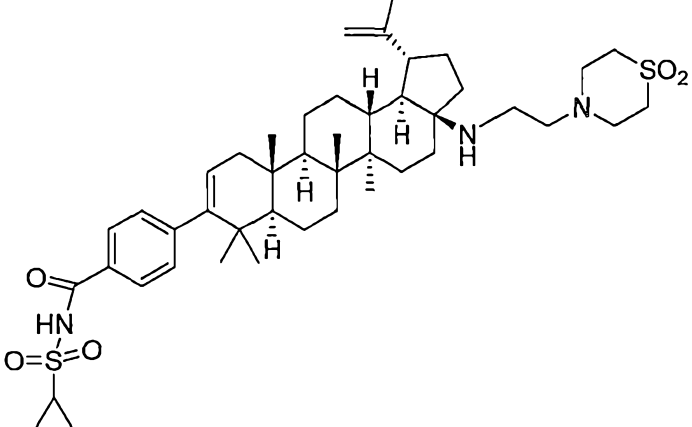
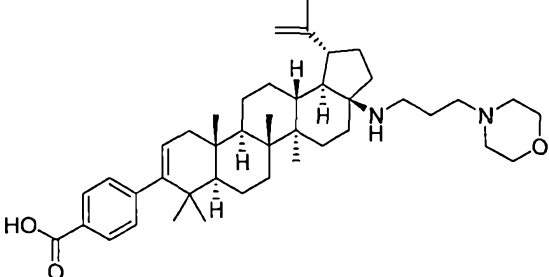
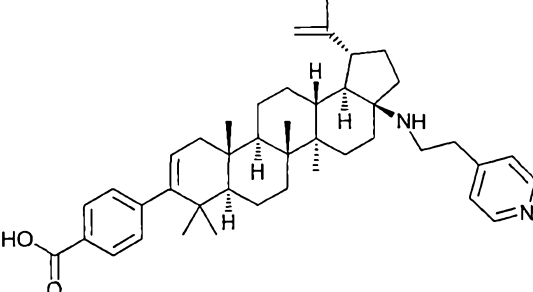
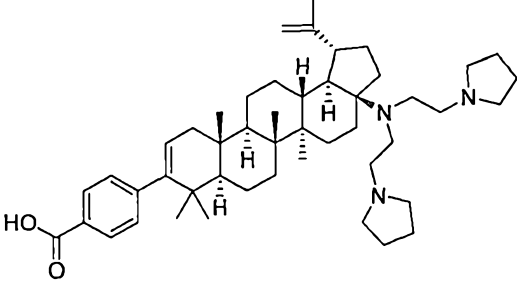
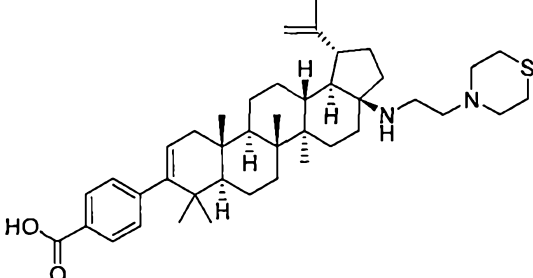
142		A
143		A
144		A
145		A
146		A

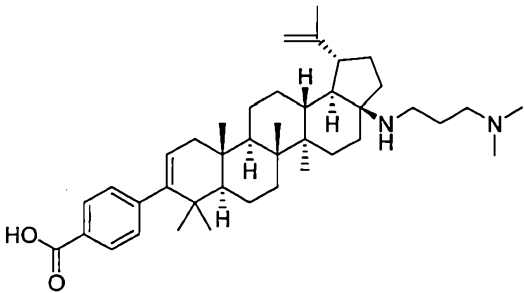
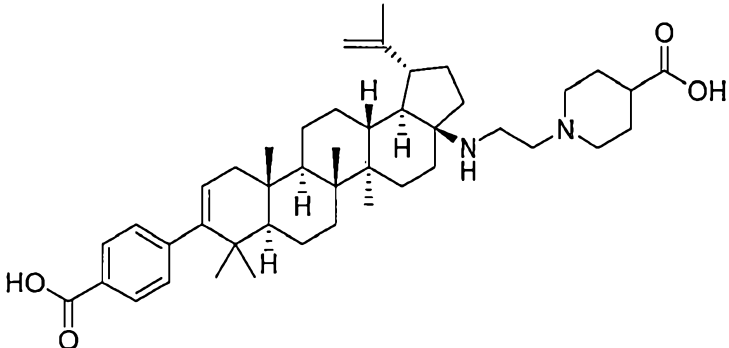
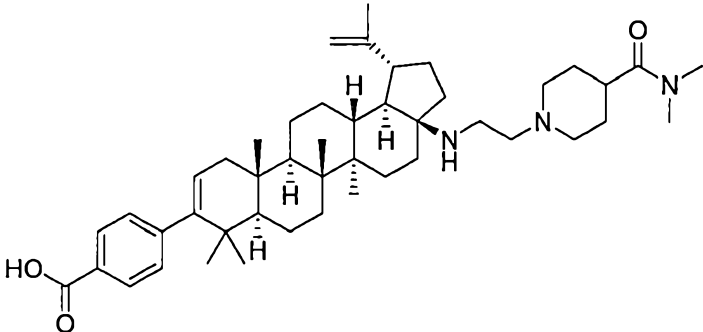
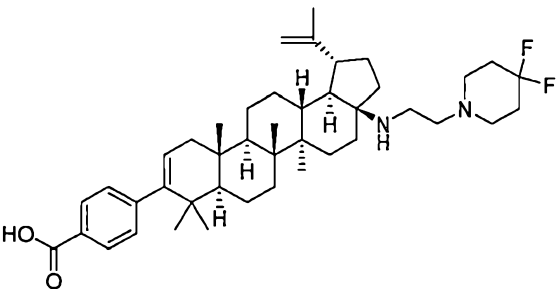
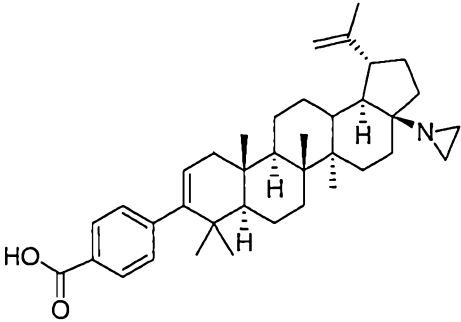
147		A
148		A
149		A
150		A
151		A

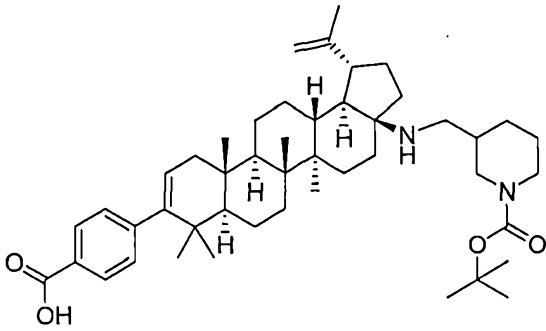
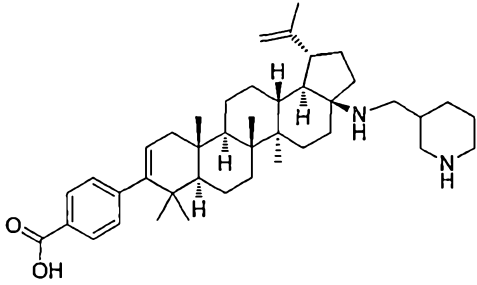
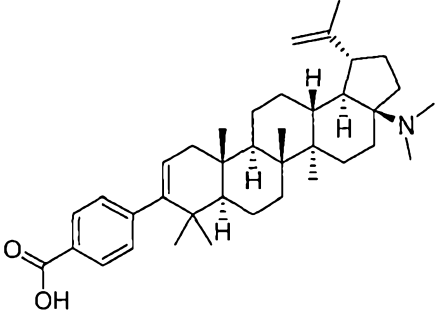
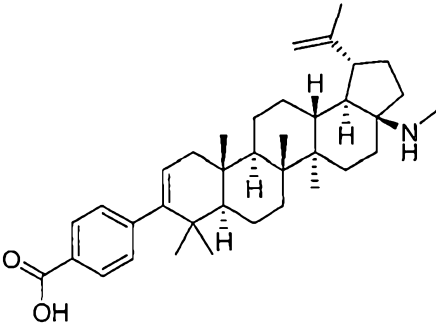
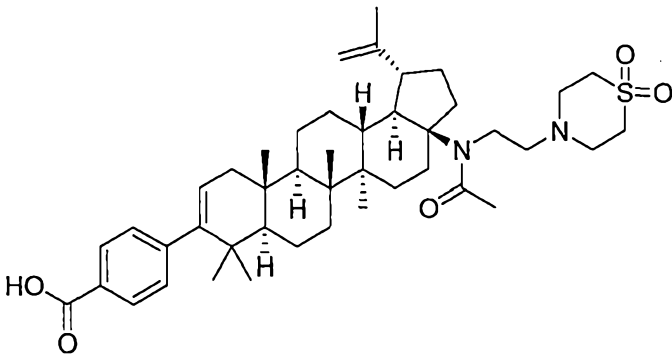
152		A
153		B
154		A
155		A

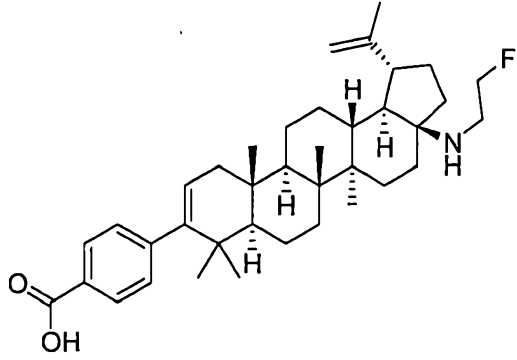
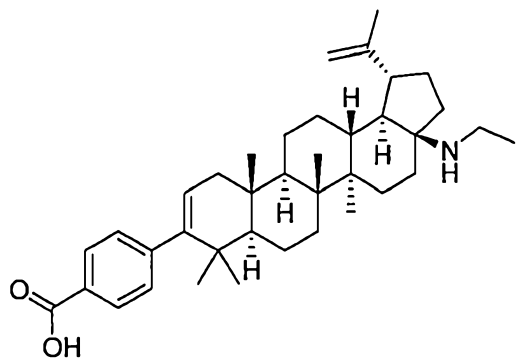
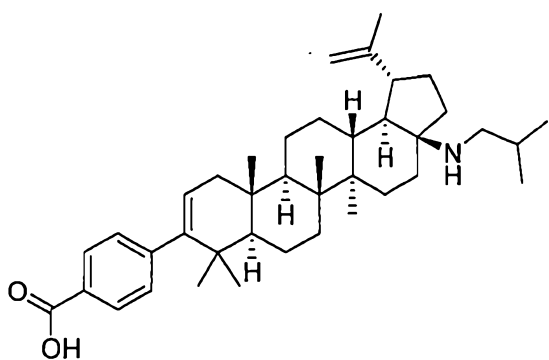
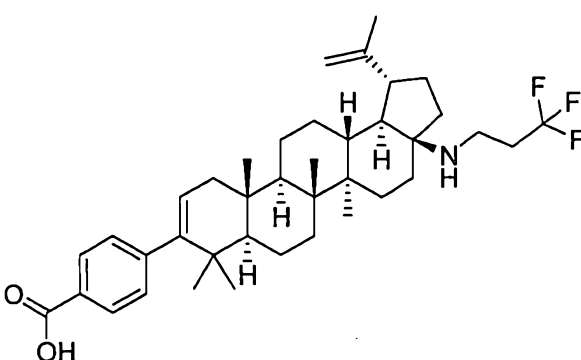
156		0.12
157		A
158		A
159		A

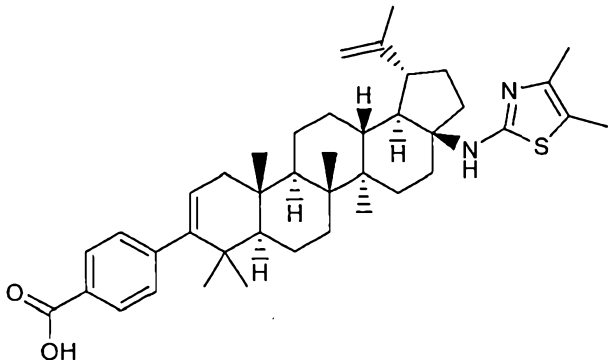
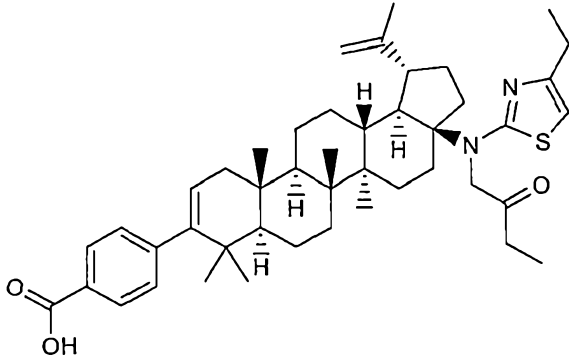
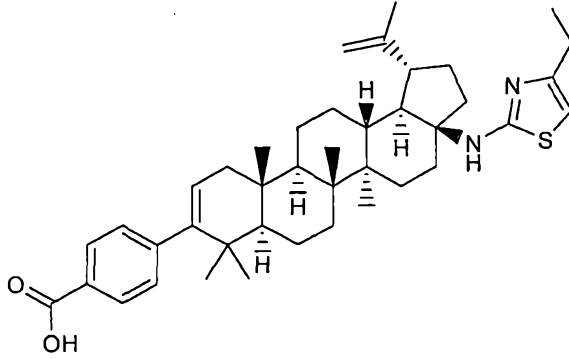
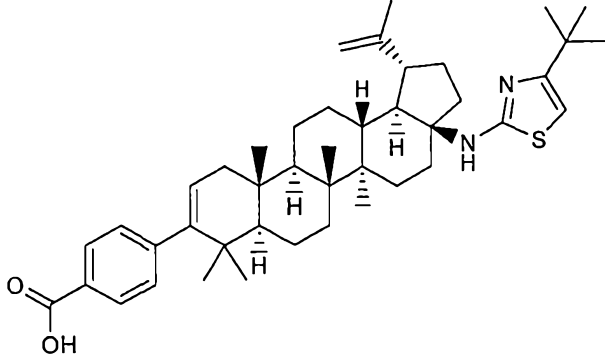
160		A
161		A
162		A
163		A

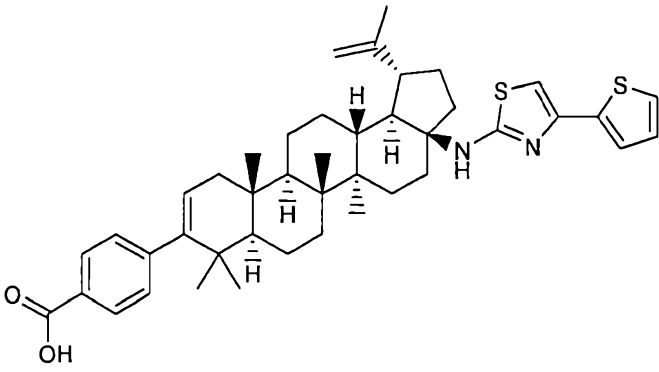
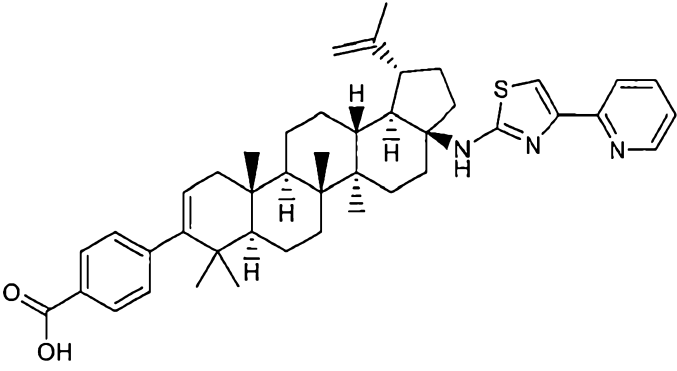
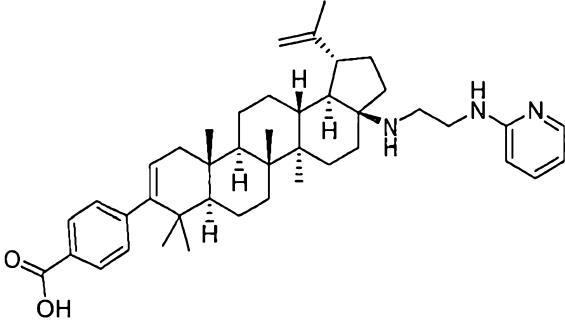
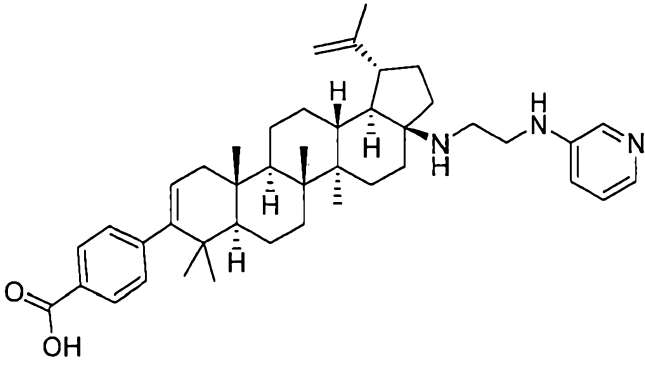
164		A
165		A
166		A
167		0.004
168		A

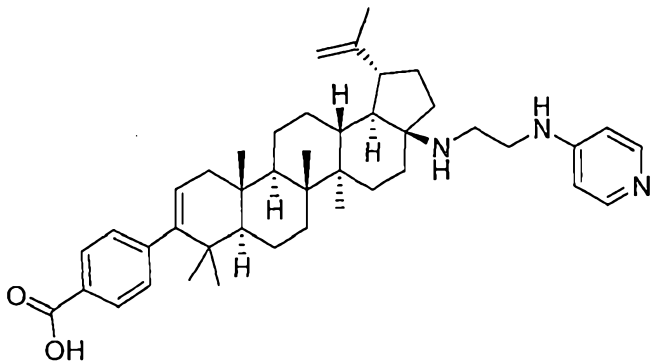
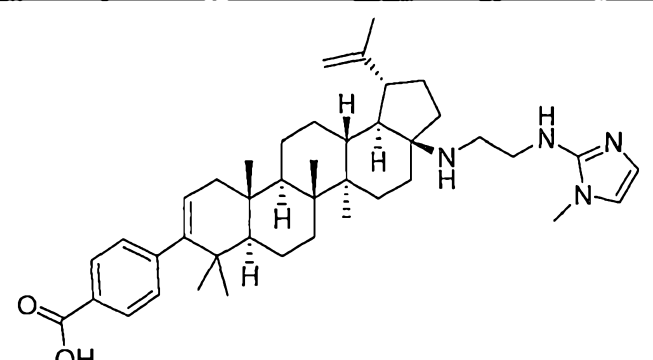
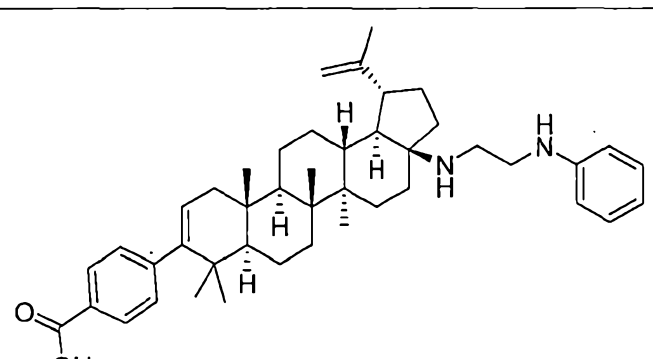
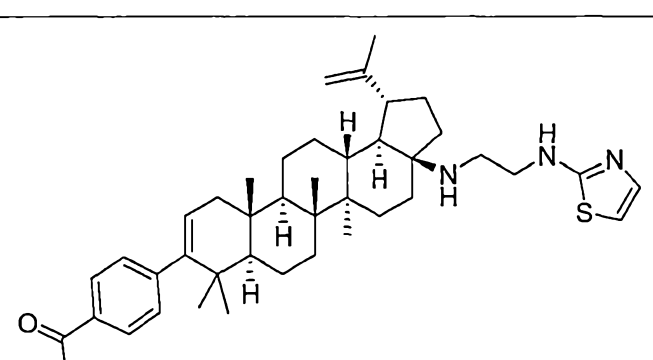
169		A
170		A
171		A
172		A
173		A

174		0.3
175		0.01
176		A
177		0.009
178		A

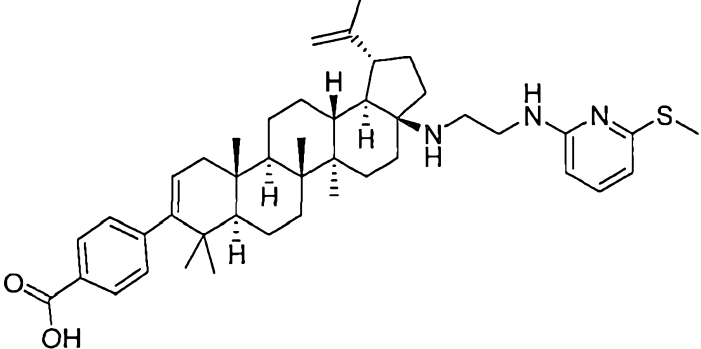
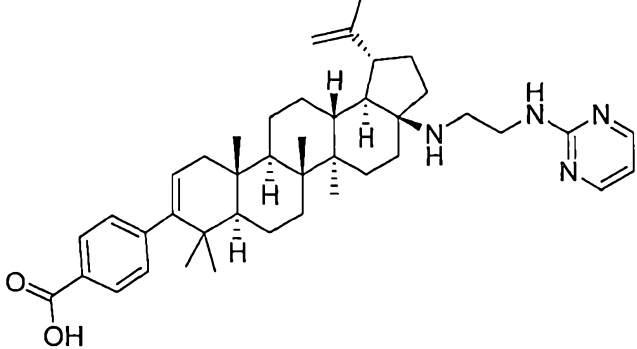
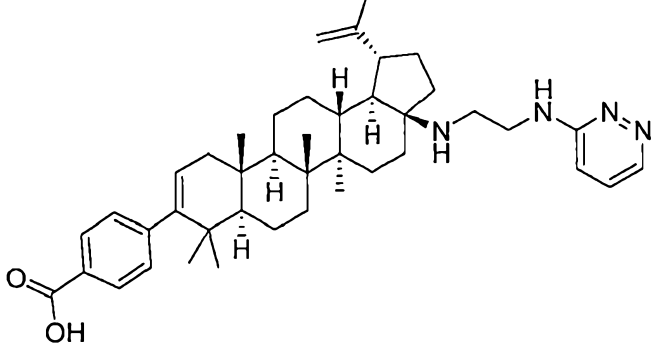
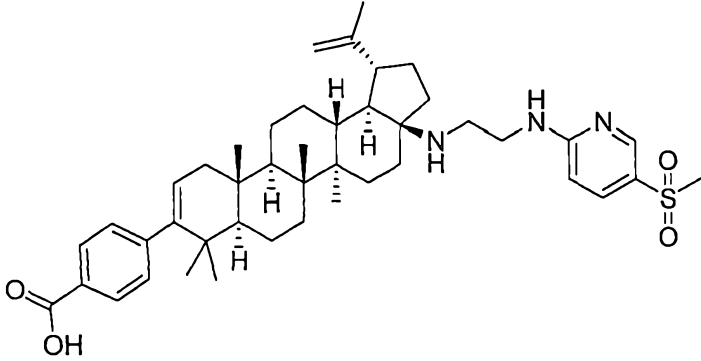
179		A
180		A
181		A
182		B

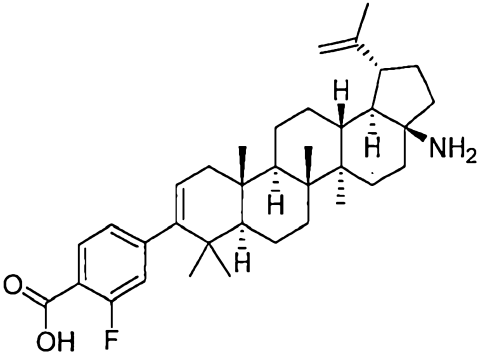
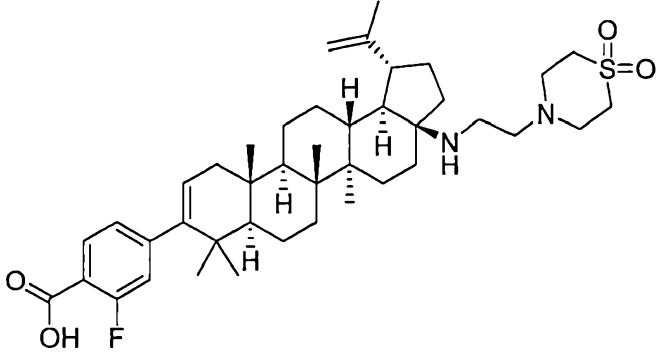
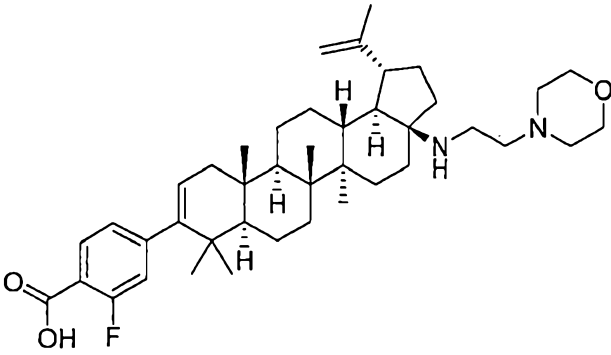
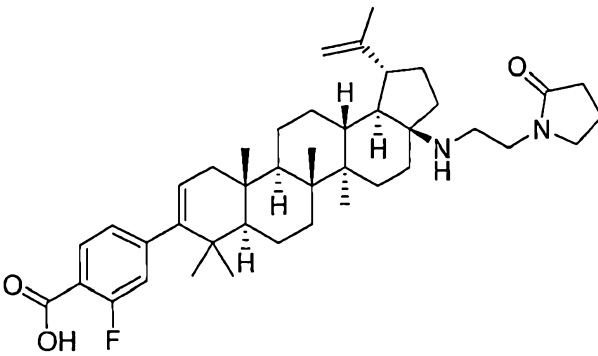
183		A
184A		0.39
184B		A
185		B

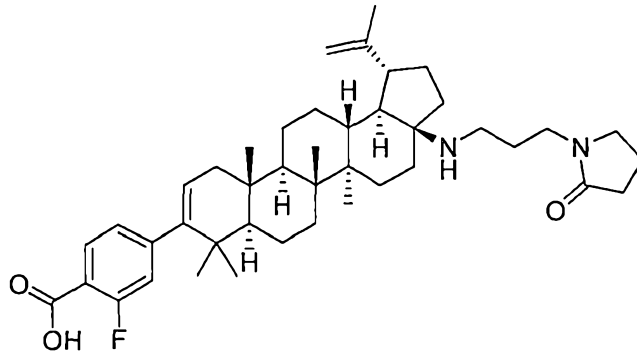
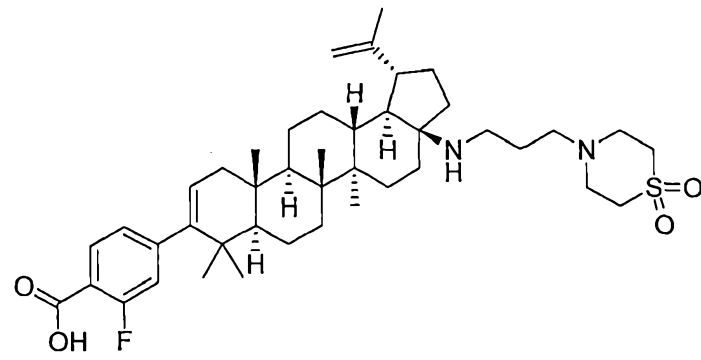
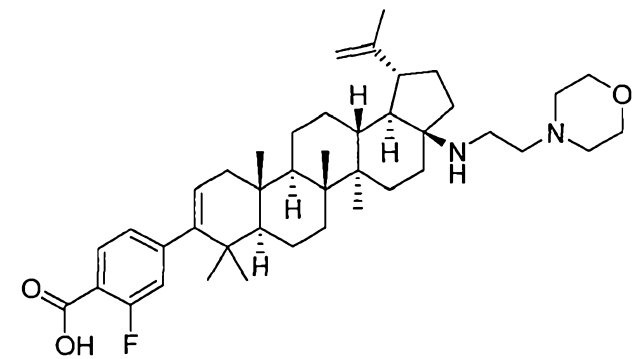
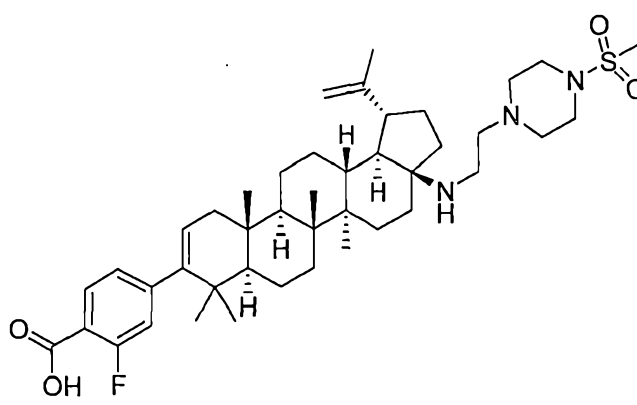
186		B
187		A
188		0.001
189		A

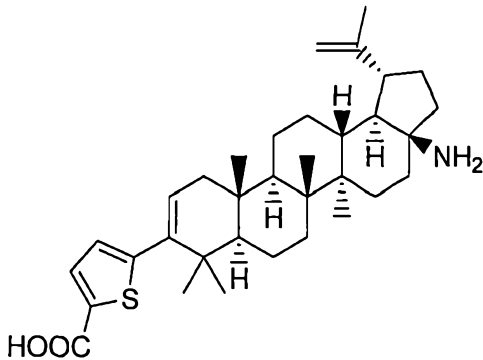
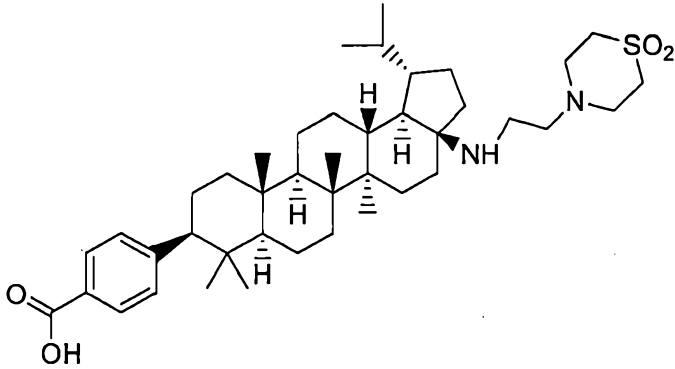
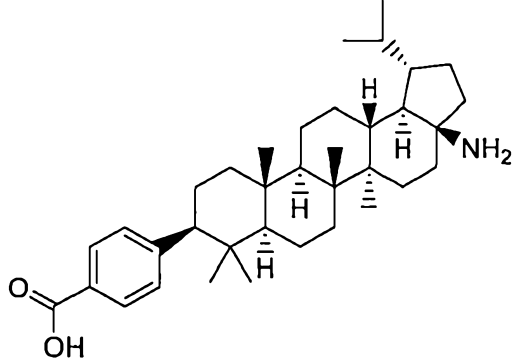
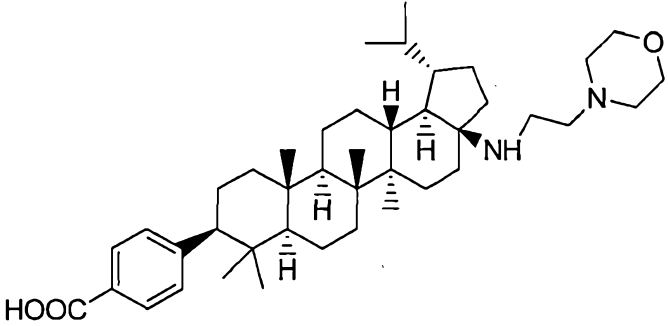
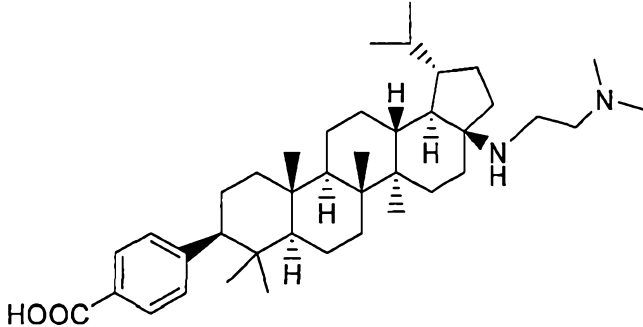
190		A
191		A
192		A
193		0.02

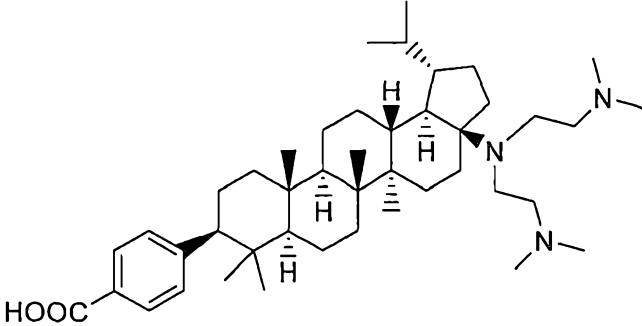
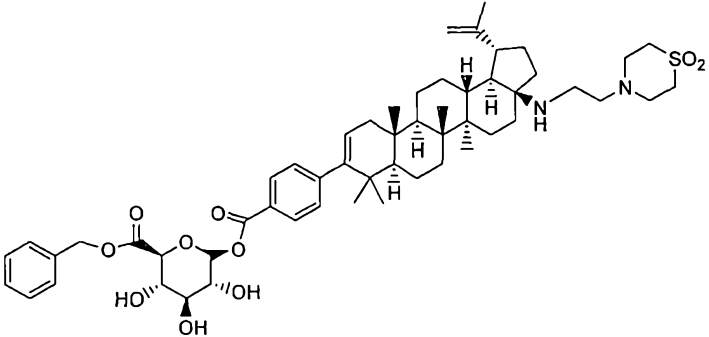
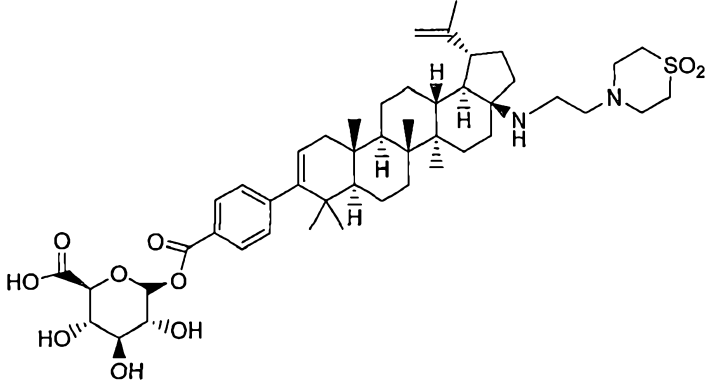
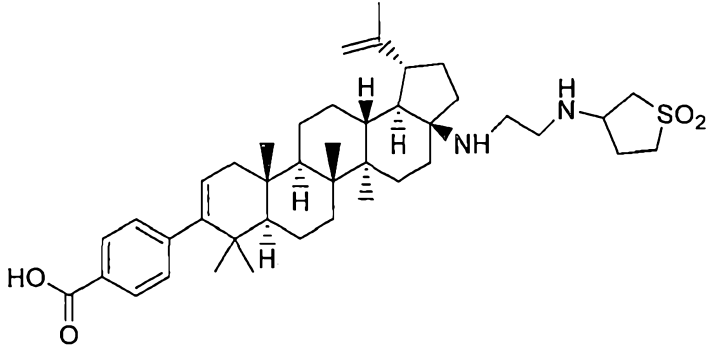
194	<chem>CC1=CN=CN=C1NCCN[C@H]2[C@H]3CC[C@@H]4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C(=C)C[C@@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C)C)C</chem>	A
195	<chem>CC(=O)NCCN[C@H]2[C@H]3CC[C@@H]4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C(=C)C[C@@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C)C)C</chem>	A
196	<chem>Cc1ccncc1NCCN[C@H]2[C@H]3CC[C@@H]4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C(=C)C[C@@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C)C)C</chem>	A
197	<chem>Cc1ccncn1NCCN[C@H]2[C@H]3CC[C@@H]4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C(=C)C[C@@H]5[C@@]2(CC[C@@H](C5)C)C)C</chem>	A

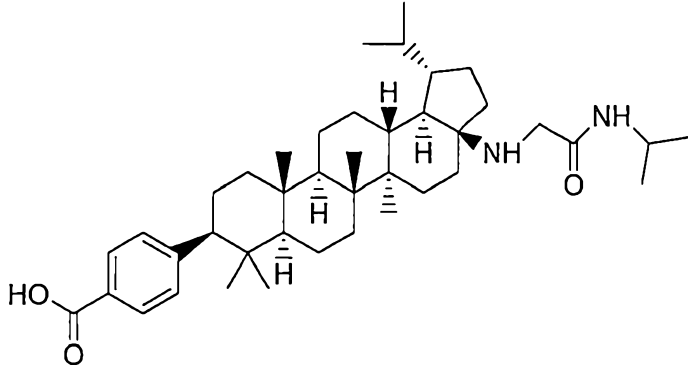
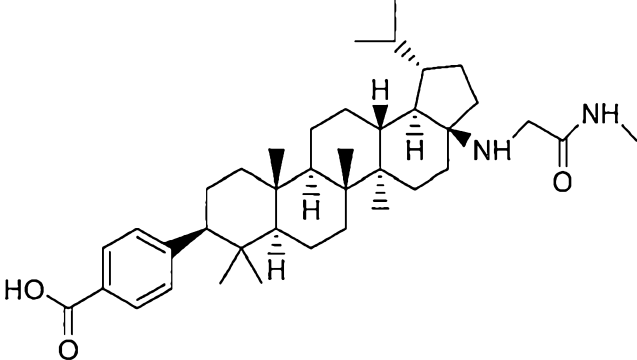
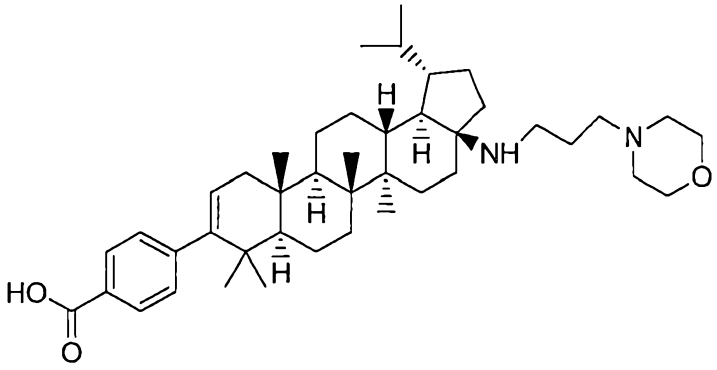
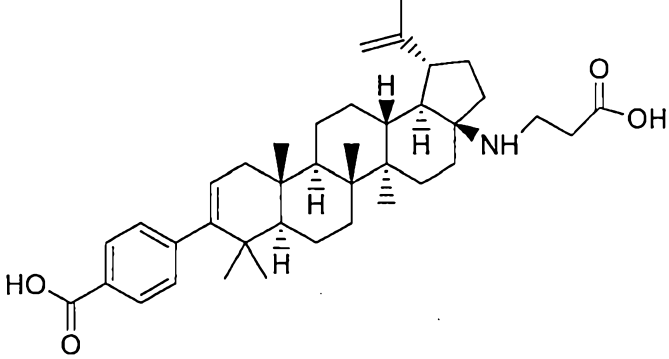
198		A
199		A
200		A
201		A

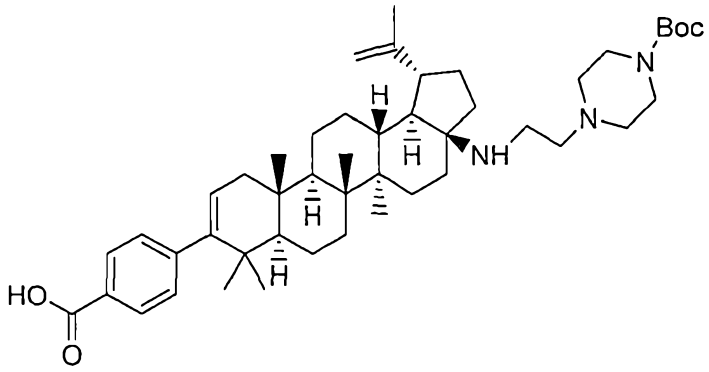
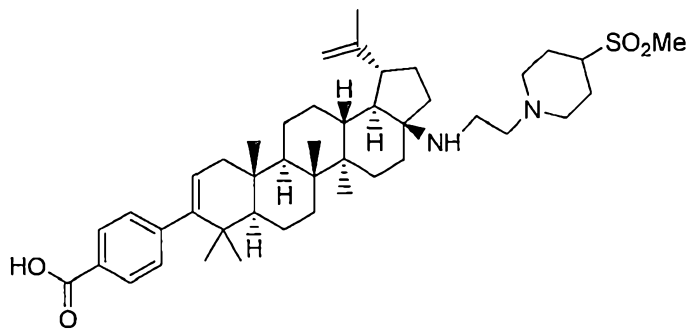
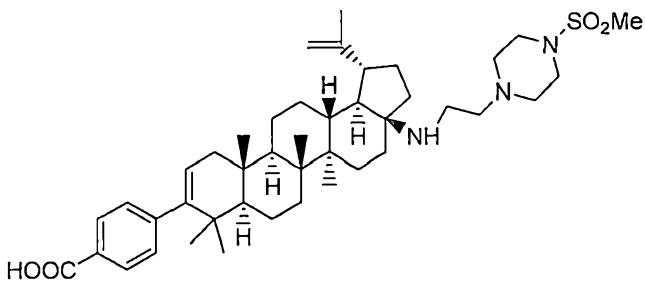
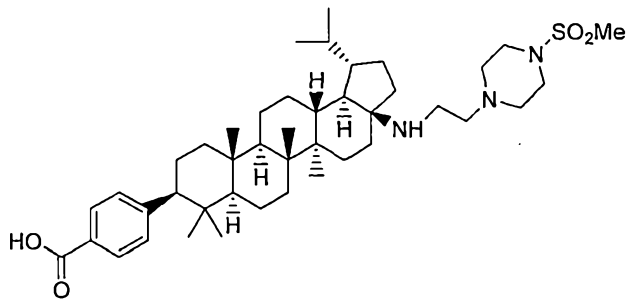
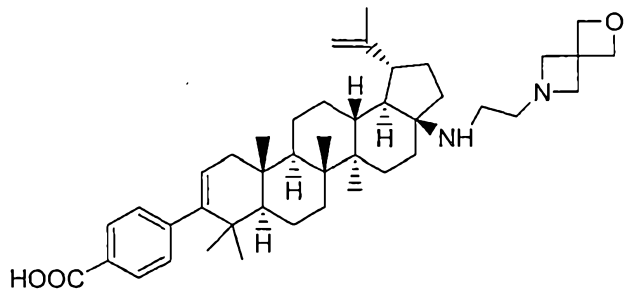
A1	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a 2-fluorophenyl group at the 3-position and an amino group (NH₂) at the 14-position. The steroid has a double bond at C5 and a methyl group at C13.	A
A2	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a 2-fluorophenyl group at the 3-position and a sulfonamide group (NH-CH₂-CH₂-N-SO₂) at the 14-position. The steroid has a double bond at C5 and a methyl group at C13.	A
A3	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a 2-fluorophenyl group at the 3-position and a morpholine group (NH-CH₂-CH₂-N) at the 14-position. The steroid has a double bond at C5 and a methyl group at C13.	A
A4	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a 2-fluorophenyl group at the 3-position and a pyrrolidine group (NH-CH₂-CH₂-N) at the 14-position. The steroid has a double bond at C5 and a methyl group at C13.	A

A5		A
A6		A
A7		A
A8		A

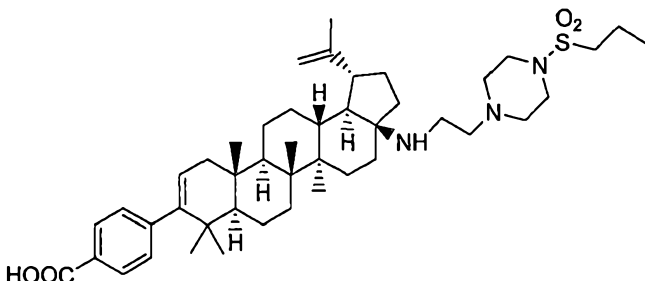
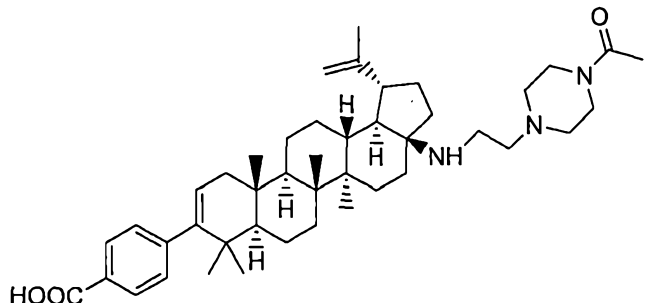
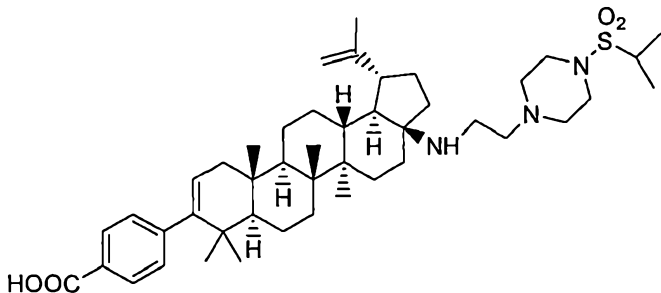
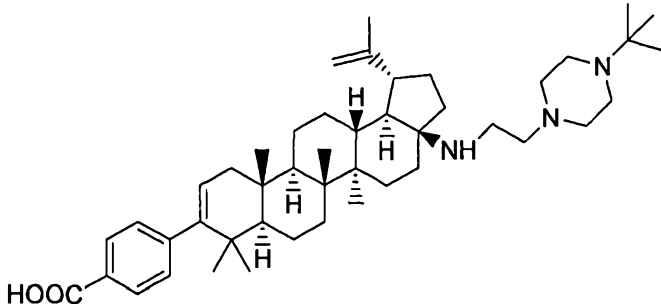
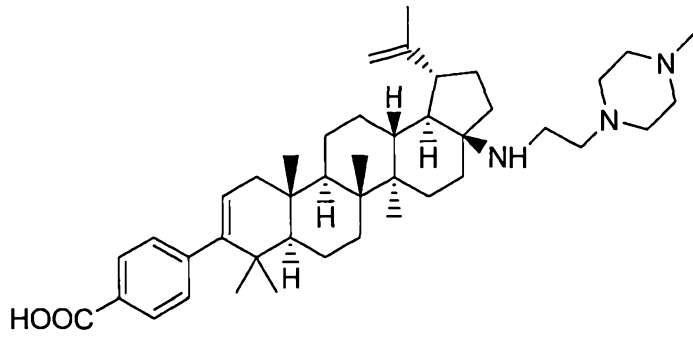
B1	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a thienylacetic acid side chain at C-3 and an allylamine group at C-17. The thienylacetic acid side chain consists of a thiophene ring attached to a methylene group, which is further attached to a carboxylic acid group. The allylamine group consists of a propyl chain attached to an amino group.	A
B2	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a benzoic acid side chain at C-3 and a sulfonamide group at C-17. The benzoic acid side chain consists of a benzene ring attached to a methylene group, which is further attached to a carboxylic acid group. The sulfonamide group consists of a propyl chain attached to a sulfonamide group.	A
B3	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a benzoic acid side chain at C-3 and an allylamine group at C-17. The benzoic acid side chain consists of a benzene ring attached to a methylene group, which is further attached to a carboxylic acid group. The allylamine group consists of a propyl chain attached to an amino group.	A
B4	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a benzoic acid side chain at C-3 and a morpholine group at C-17. The benzoic acid side chain consists of a benzene ring attached to a methylene group, which is further attached to a carboxylic acid group. The morpholine group consists of a propyl chain attached to a morpholine ring.	A
B5	 Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is substituted with a benzoic acid side chain at C-3 and a dimethylamine group at C-17. The benzoic acid side chain consists of a benzene ring attached to a methylene group, which is further attached to a carboxylic acid group. The dimethylamine group consists of a propyl chain attached to a dimethylamino group.	A

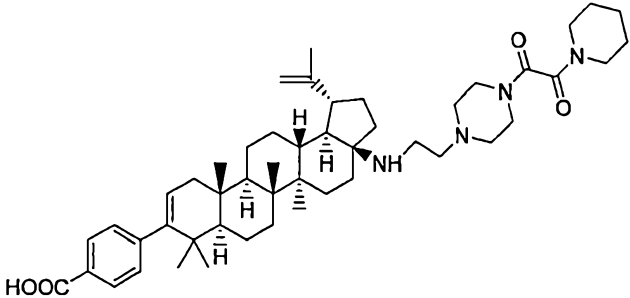
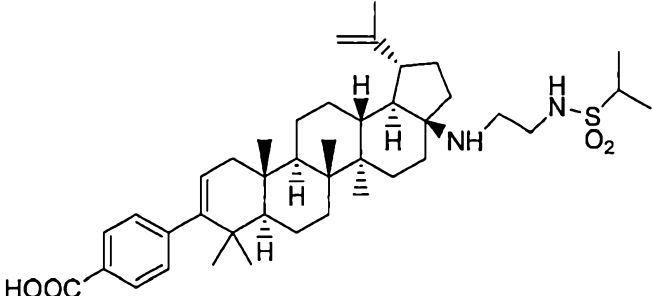
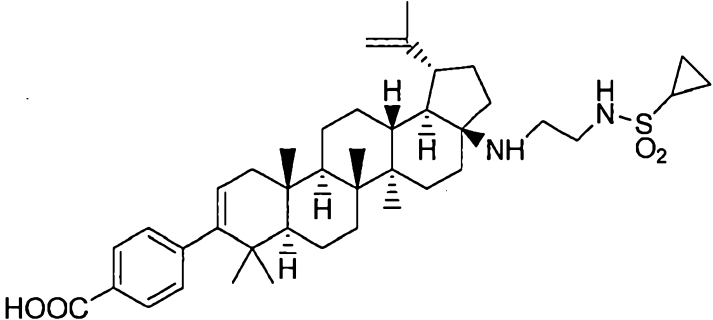
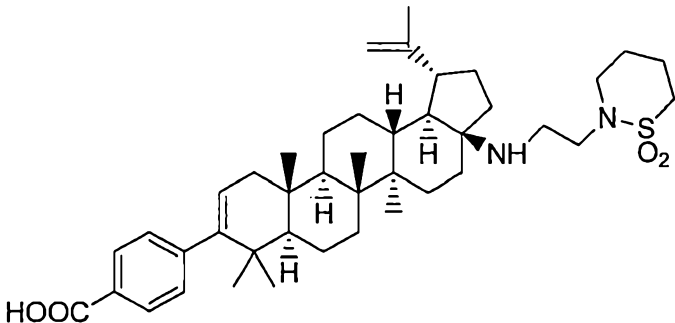
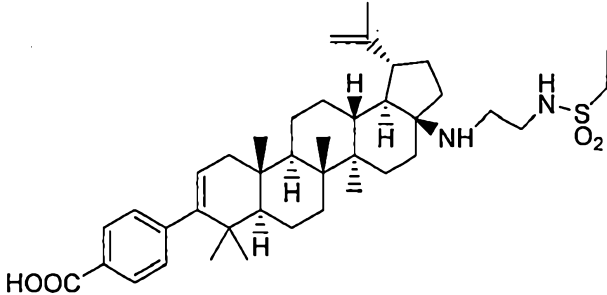
B6		A
B7A		A
B7B		A
B8		A

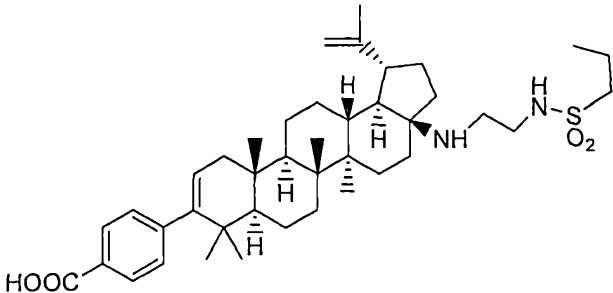
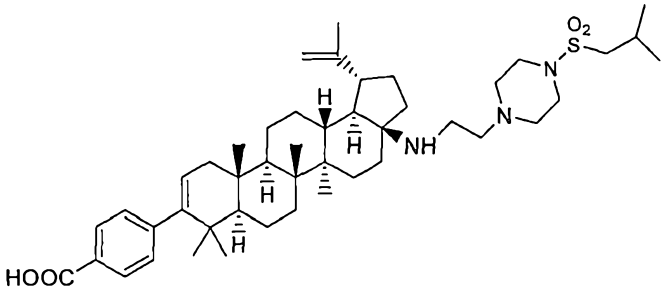
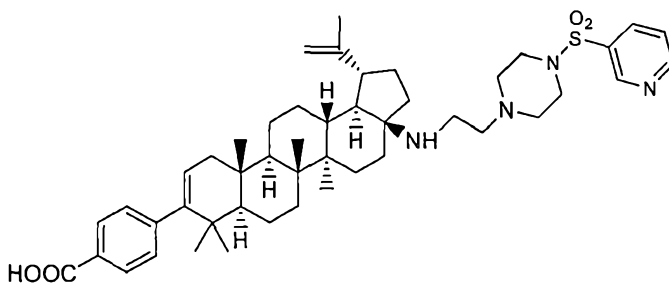
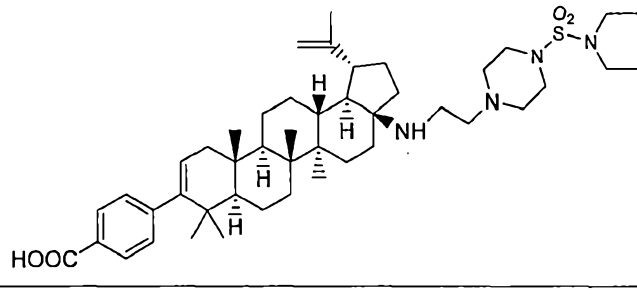
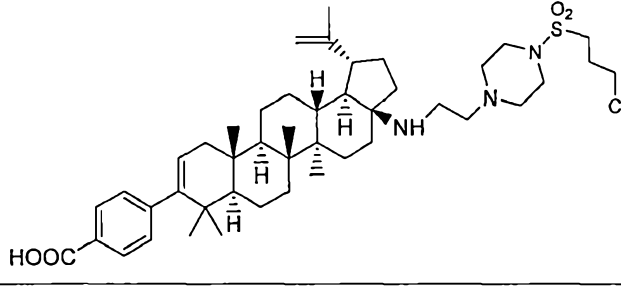
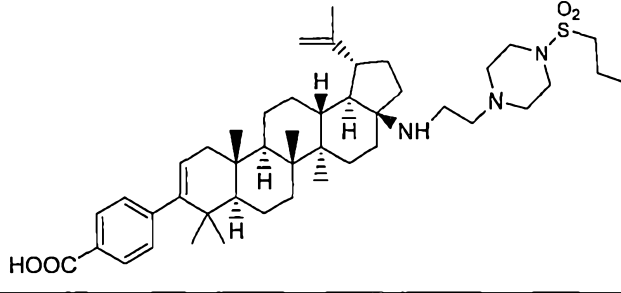
B9		0.01
B10		A
B11		A
B12		A

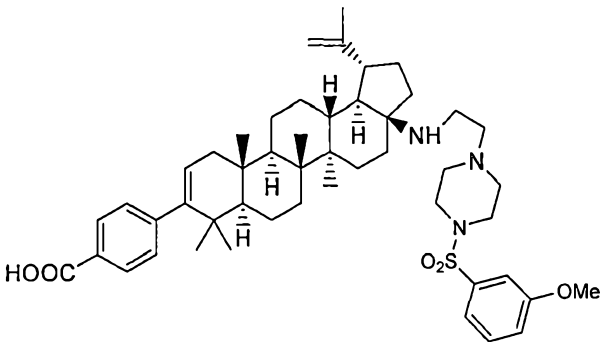
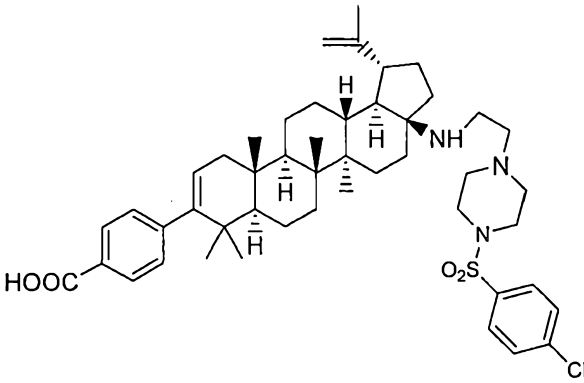
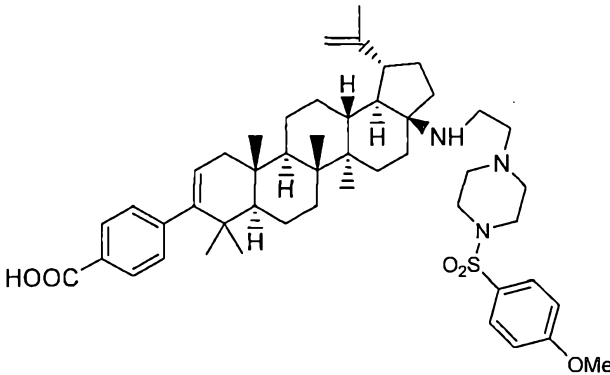
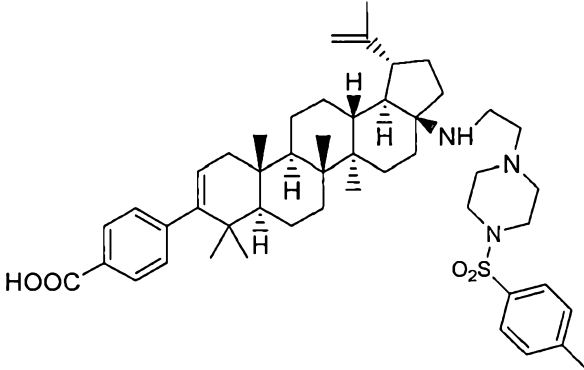
B13		A
B14		A
B15		A
B16		A
B17		A

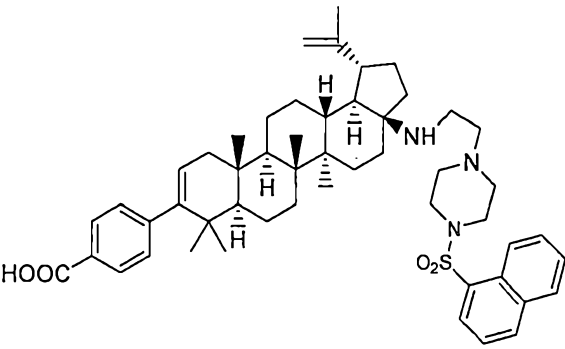
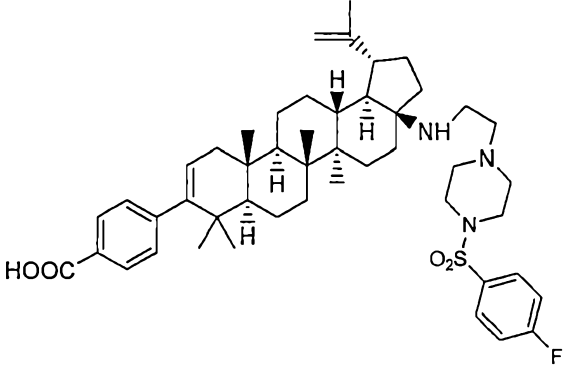
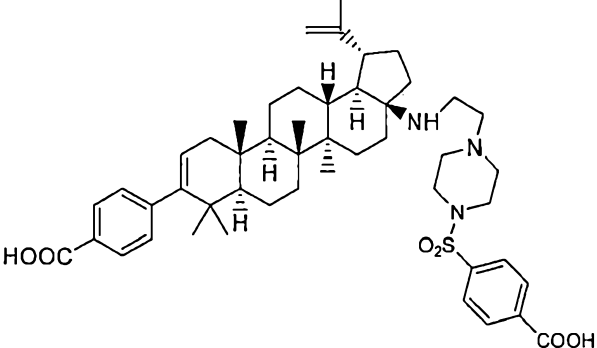
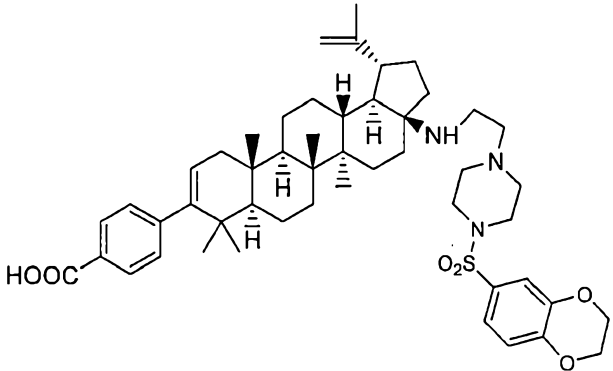
B18	<chem>CC(C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5[C@@H](C2)CC[C@H]5C(=O)O</chem>	A
B19	<chem>CC(C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5[C@@H](C2)CC[C@H]5C(=O)O</chem>	A
B20	<chem>CC(C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5[C@@H](C2)CC[C@H]5C(=O)O</chem>	A
B21	<chem>CC(C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5[C@@H](C2)CC[C@H]5C(=O)O</chem>	A
B22	<chem>CC(C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)C)C)C[C@H]5[C@@H](C2)CC[C@H]5C(=O)O</chem>	A

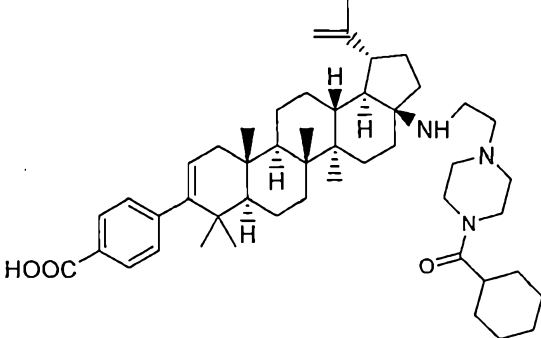
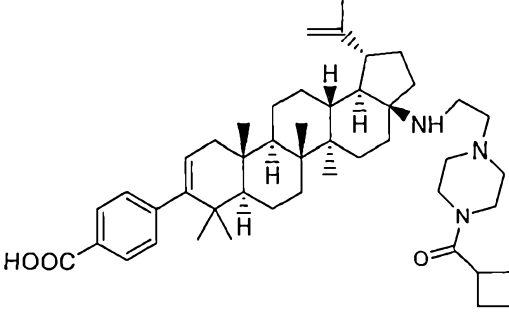
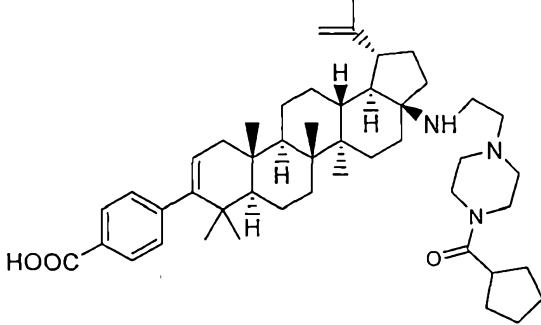
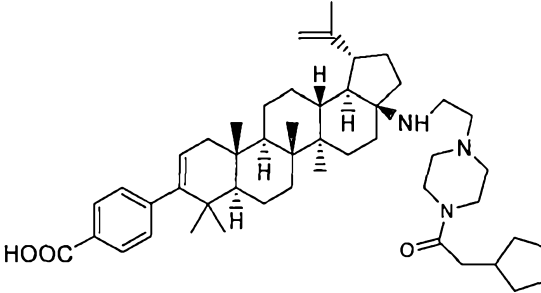
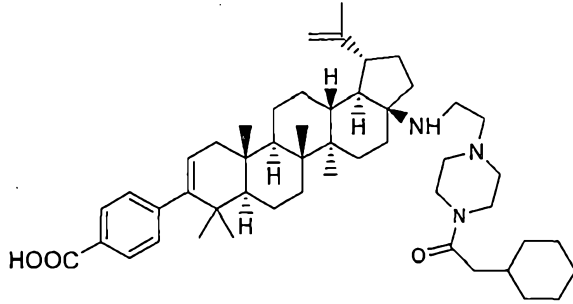
B23		A
B24		A
B25	+	A
B26		A
B27		A
B28		A

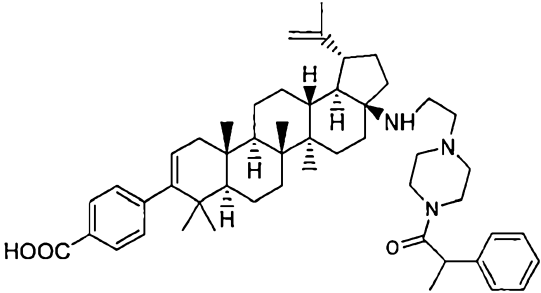
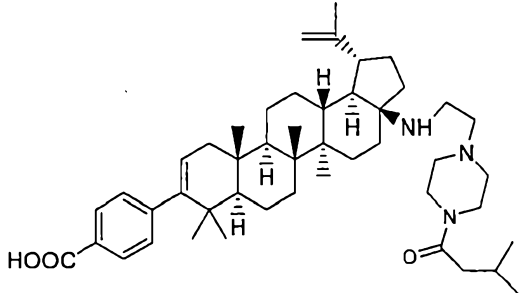
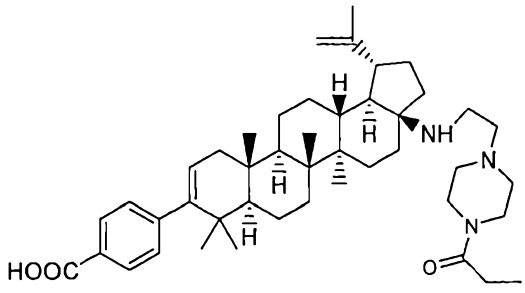
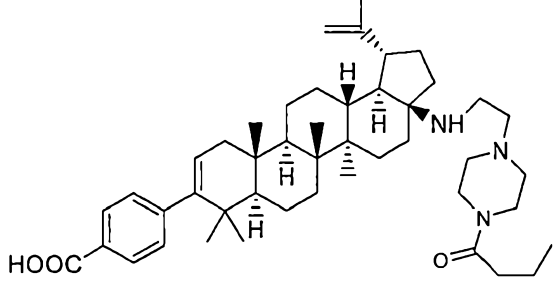
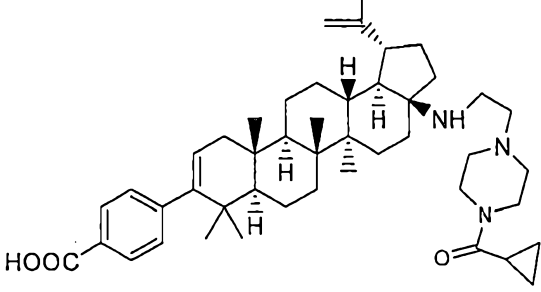
B29		A
B30		A
B31		A
B32		A
B33		0.005

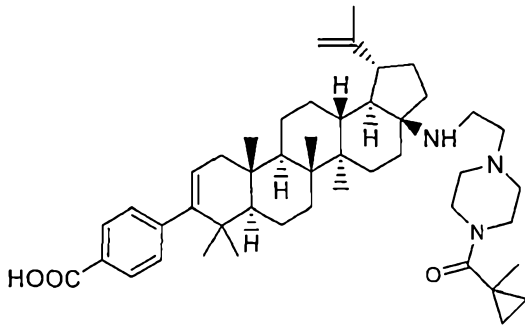
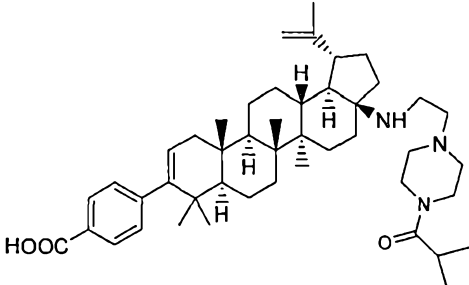
B34		A
B35		A
B36		A
B37		A
B38		A
B39		A

B45		0.004
B46		A
B47		A
B48		A

B49		A
B50		A
B51		A
B52		A

B53		A
B54		A
B55		A
B56		A
B57		A

B58		A
B59		A
B60		A
B61		A
B62		A

B63		A
B64		A

以上描述僅具說明性且應瞭解其不以任何方式限制本發明之範疇或基本原理。實際上，除本文中所示及所述之內容外，熟習此項技術者根據以下實例及以上描述將顯而易知本發明之各種潤飾。希望該等潤飾亦處於所附申請專利範圍之範疇內。

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

101103140

※申請日：

101. 1. 31

※IPC 分類：C07J63/00 (2006.01)

A61K31/56 (2006.01)

A61K31/58 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

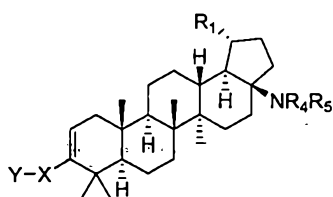
一、發明名稱：(中文/英文)

具有HIV成熟抑制活性之C-17及C-3經修飾之三萜類化合物

C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV
MATURATION INHIBITORY ACTIVITY

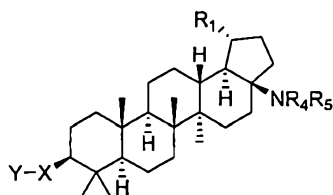
二、中文發明摘要：

本發明係關於具有藥物及生物作用性質的化合物、其醫藥組合物及使用方法。特定言之，提供具有獨特抗病毒活性之C-17及C-3經修飾三萜類化合物作為HIV成熟抑制劑，如由式I、式II及式III之化合物所表示：



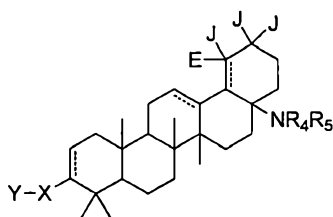
式 I

；



式 II

； 及



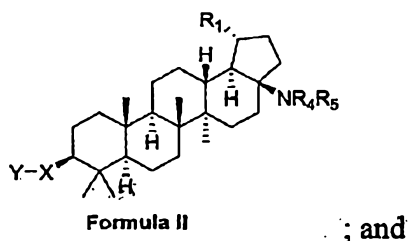
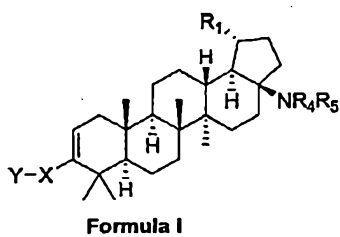
式 III

。

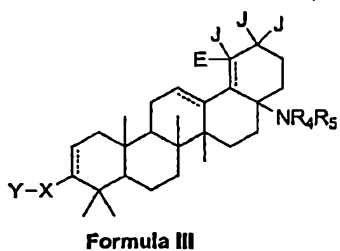
此等化合物適用於治療 HIV 及 AIDS。

三、英文發明摘要：

Compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and methods of use are set forth. In particular, C-17 and C-3 modified triterpenoids that possess unique antiviral activity are provided as HIV maturation inhibitors, as represented by compounds of Formulas I, II and III:



; and



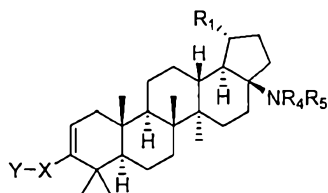
These compounds are useful for the treatment of HIV and AIDS.

四、指定代表圖：

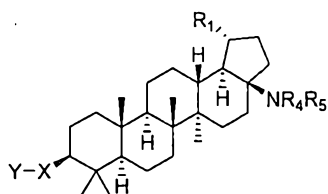
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

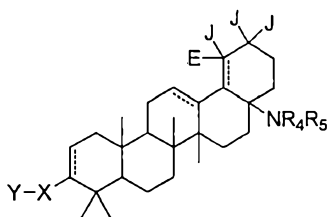
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I ;



式 II ; 及

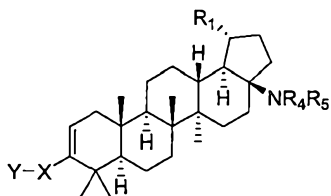


式 III 。

七、申請專利範圍：

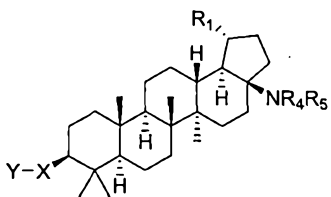
1. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

式I化合物



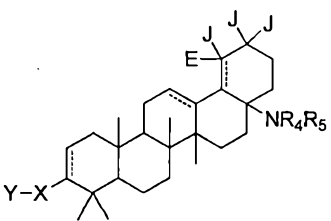
式 I ;

式II化合物



式 II ; 及

式III化合物



式 III ;

其中R₁為異丙烯基或異丙基；

J及E為-H或-CH₃，且當存在雙鍵時，E不存在；

X為經A取代之苯基或雜芳基環，其中A為至少一個選自-H、-鹵基、-羥基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基及-COOR₂之群的成員；

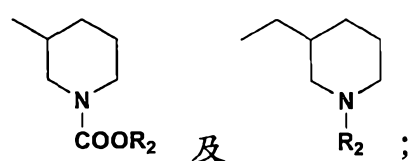
R_2 為 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-$ 經烷基取代之 C_{1-6} 烷基或 $-$ 經芳基取代之 C_{1-6} 烷基；

Y 係選自以下之群： $-COOR_2$ 、 $-C(O)NR_2SO_2R_3$ 、 $-C(O)NHSO_2NR_2R_2$ 、 $-NR_2SO_2R_2$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、 $-C_{3-6}$ 環烷基 $-COOR_2$ 、 $-C_{2-6}$ 烯基 $-COOR_2$ 、 $-C_{2-6}$ 炔基 $-COOR_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-COOR_2$ 、 $-NHC(O)(CH_2)_n-COOR_2$ 、 $-SO_2NR_2C(O)R_2$ 、 $-$ 四唑及 $-CONHOH$ ，

其中 $n=1$ 至 6 ；

R_3 為 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-$ 經烷基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_4 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(OR_3)_2$ 、 C_{3-6} 環烷基、 $-$ 經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-Q_1$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-6}$ 環烷基 $-Q_1$ 、芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SO_2NR_2R_2$ 、



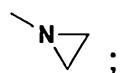
其中 Q_1 係選自以下之群：雜芳基、經取代之雜芳基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-OR_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 及 $-SO_2R_7$ ；

R_5 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-$ 經 C_{1-6} 烷基取代之烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基 $-NR_8R_9$ 、 $-COR_{10}$ 、 $-COR_6$ 、 $-COCOR_6$ 、 $-SO_2R_7$ 及 $-SO_2NR_2R_2$ ；

其限制條件為 R_4 或 R_5 中僅一者可選自以下之群：

$-\text{COR}_6$ 、 $-\text{COCOR}_6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ ；

或 R_4 及 R_5 與相鄰 N 一起形成



R_6 係選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經}\text{C}_{1-6}$ 烷基取代之烷基

$-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{經取代之}\text{C}_{3-6}$ 環烷基

$-\text{Q}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基

$-\text{Q}_2$ 、 $-\text{經}\text{C}_{1-6}$ 烷基取代之烷基

$-\text{Q}_2$ 、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基

$-\text{Q}_2$ 、芳基

$-\text{Q}_2$ 、 $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 及 $-\text{OR}_{15}$ ；

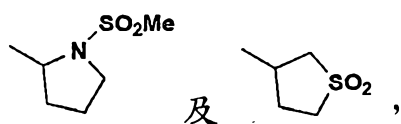
其中 Q_2 係選自以下之群：芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、 $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 SO_2R_7 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}_3$ 及 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ ；

R_7 係選自以下之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經取代之}\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、芳基及雜芳基；

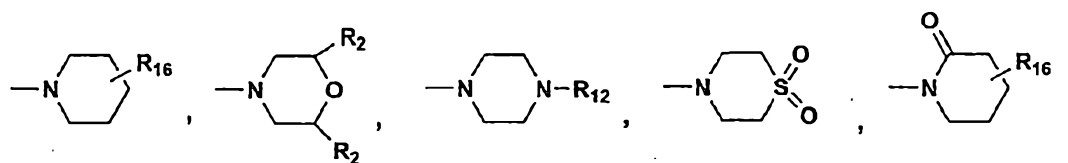
R_8 及 R_9 係獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經取代之}\text{C}_{1-6}$ 烷基、芳基、雜芳基、經取代之芳基、經取代之雜芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基

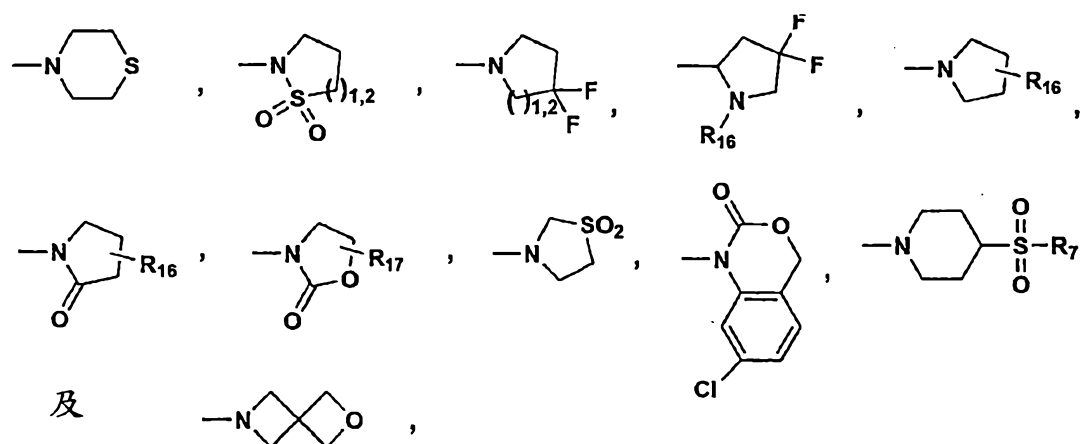
$-\text{Q}_2$ 及 $-\text{COOR}_3$ ，

且 R_8 及 R_9 亦可獨立地選自以下之群：



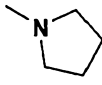
或 R_8 及 R_9 與相鄰 N 一起形成選自以下之群的環：





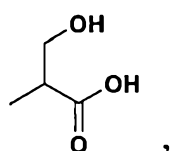
其限制條件為 R_8 或 R_9 中僅一者可為 $-\text{COOR}_3$ ；

R_{10} 及 R_{11} 係獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經取代之 } \text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 及 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基；

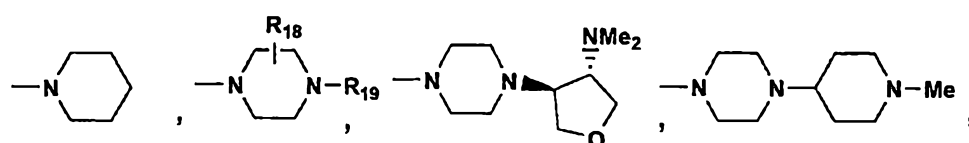
或 R_{10} 及 R_{11} 與相鄰 N 一起形成諸如  之環；

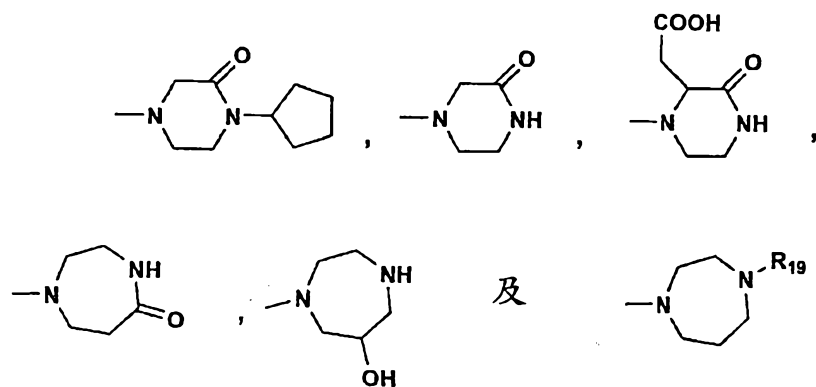
R_{12} 係選自以下之群： $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{經取代之 } \text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{COONR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 $-\text{SOR}_7$ 及 $-\text{SONR}_{24}\text{R}_{25}$ ；

R_{13} 及 R_{14} 係獨立地選自以下之群： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{經取代之 } \text{C}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}-\text{Q}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6} \text{ 烷基}-\text{C}_{3-6} \text{ 環烷基}-\text{Q}_3$ 、 $-\text{經取代之 } \text{C}_{1-6} \text{ 烷基}-\text{Q}_3$ 及



或 R_{13} 及 R_{14} 與相鄰 N 一起形成選自以下之群的環：





Q_3 係選自以下之群：雜芳基、經取代之雜芳基、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-CONR_2R_2$ 、 $-COOR_2$ 、 $-OR_2$ 及 $-SO_2R_3$ ；

R_{15} 係選自以下之群： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_3 、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 環烷基- Q_3 及-經取代之 C_{1-6} 烷基- Q_3 ；

R_{16} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_2R_2$ 及 $-COOR_3$ ；

R_{17} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOR_3$ 及芳基；

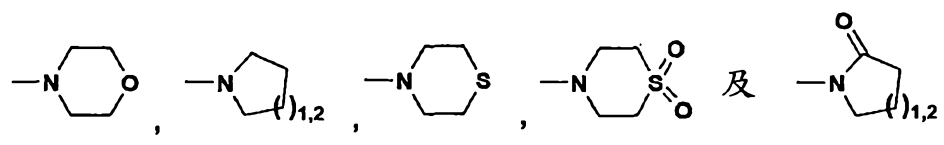
R_{18} 係選自以下之群： $-COOR_2$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基- $-COOR_2$ ；

R_{19} 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_4 、 $-COR_3$ 、 $-COOR_3$ ，

其中 Q_4 係選自以下之群： $-NR_2R_2$ 及 $-OR_2$ ；

R_{20} 及 R_{21} 係獨立地選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基- OR_2 及 $-COR_3$ ，

或 R_{20} 及 R_{21} 與相鄰N一起形成選自以下之群的環：

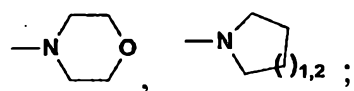


其限制條件為 R_{20} 或 R_{21} 中僅一者可為 $-COR_3$ ；

R_{22} 及 R_{23} 係獨立地選自以下之群： H 、 $-C_{1-6}$ 烷基、-經取

代之 C_{1-6} 烷基及 $-C_{1-6}$ 環烷基，

或 R_{22} 及 R_{23} 與相鄰 N 一起形成選自以下之群的環：

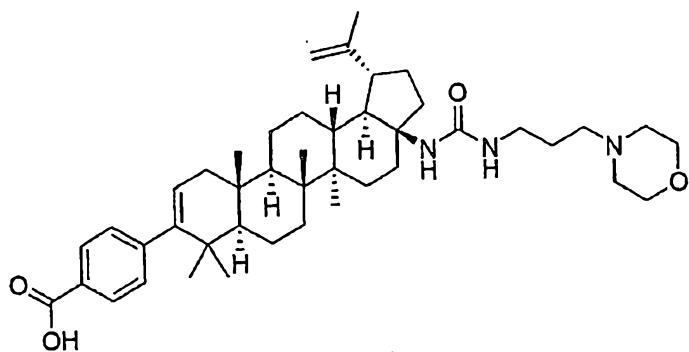
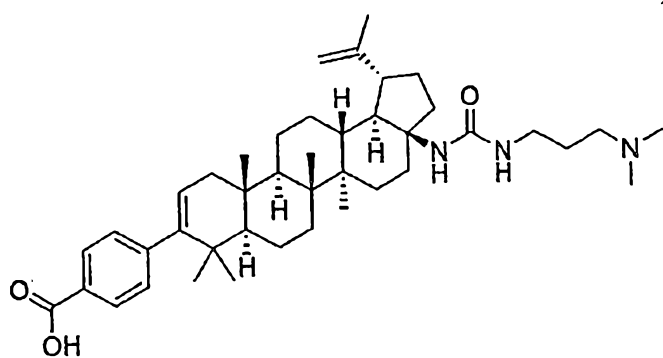
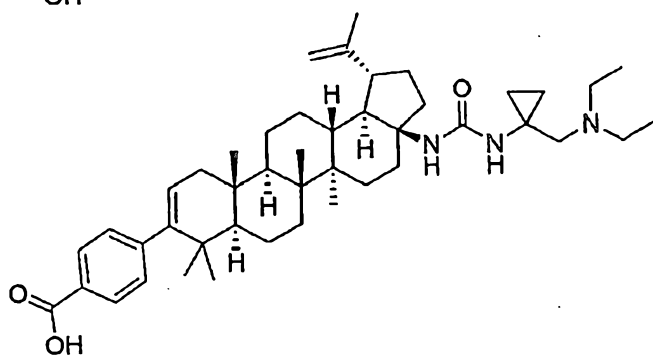
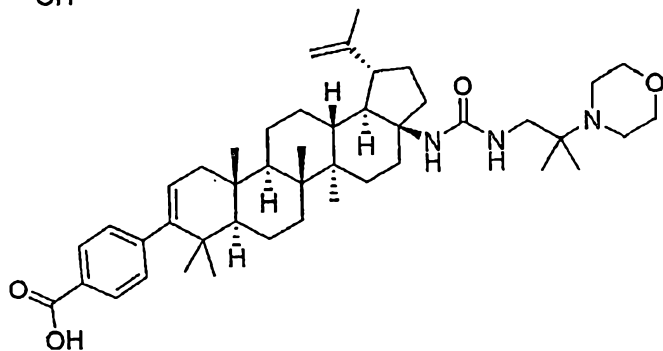
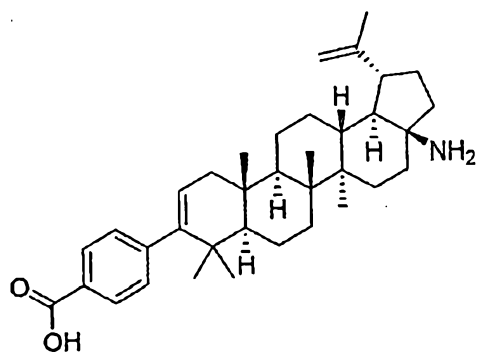


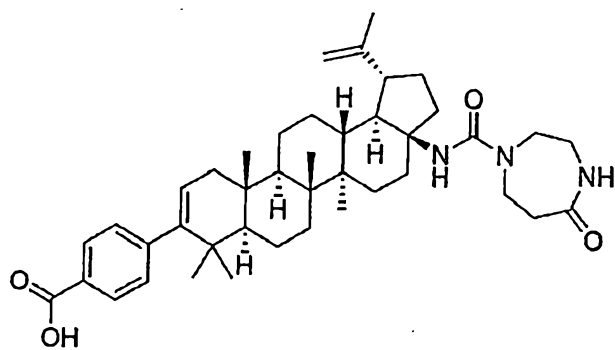
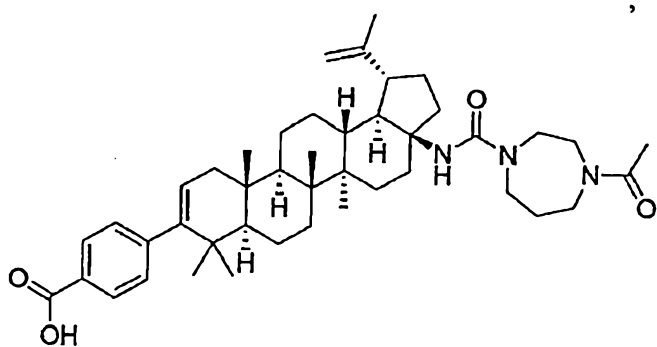
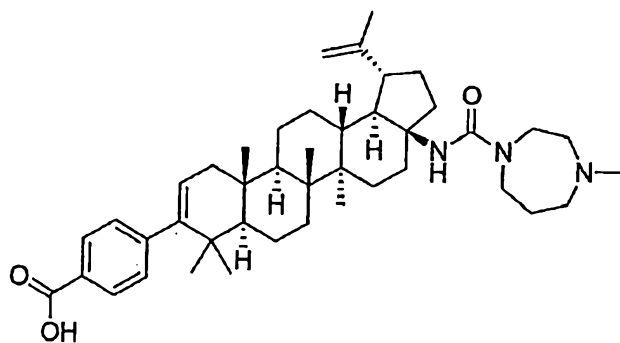
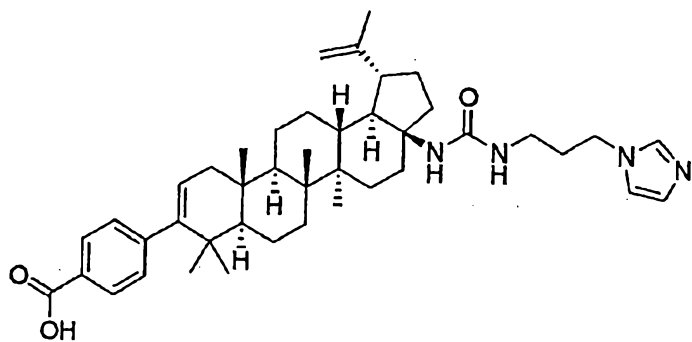
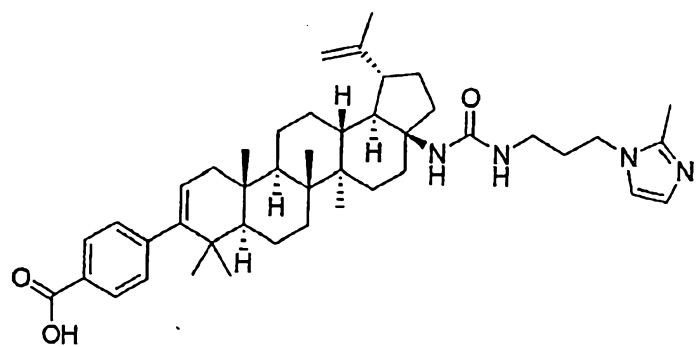
R_{24} 及 R_{25} 係獨立地選自以下之群：H、 $-C_{1-6}$ 烷基、-經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_5 、 $-C_{1-6}$ 環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基，

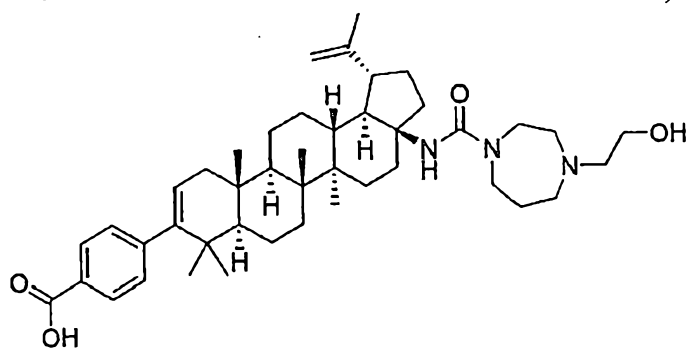
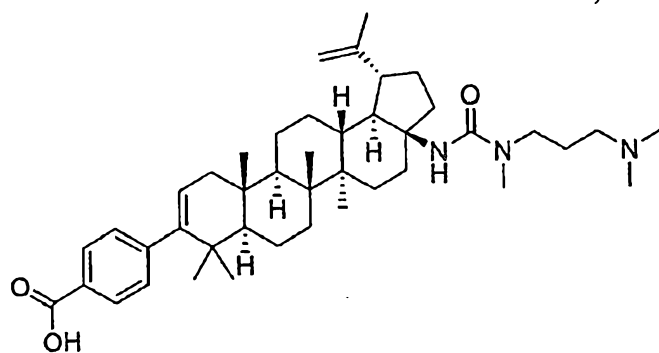
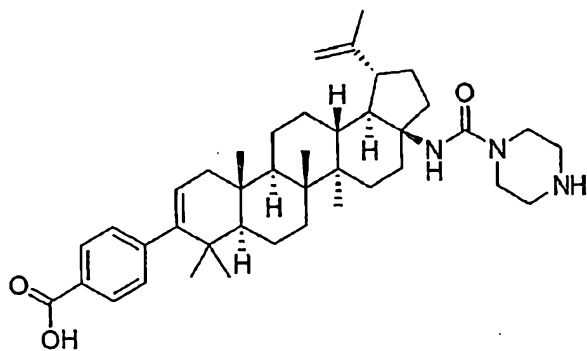
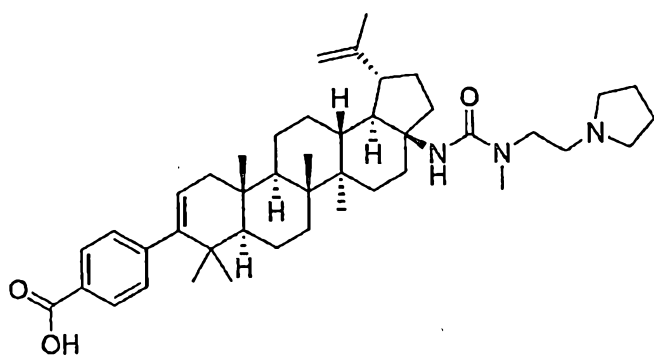
且 Q_5 係選自以下之群：鹵素及 SO_2R_3 。

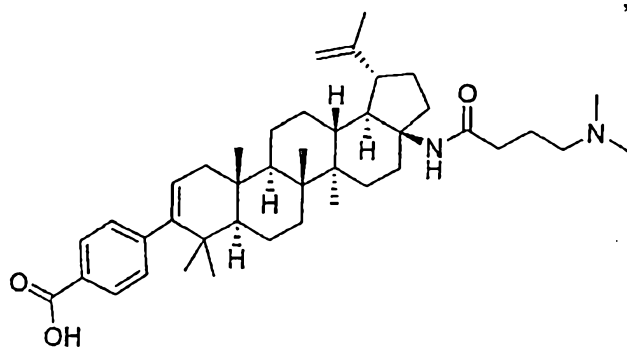
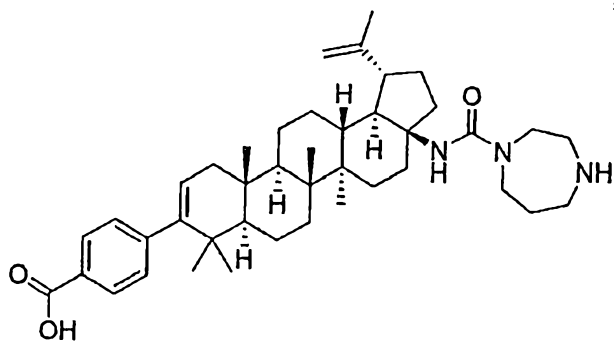
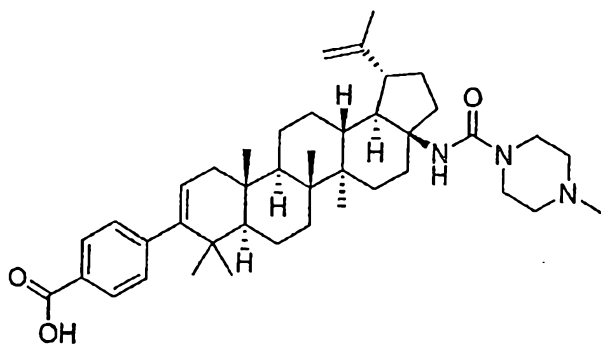
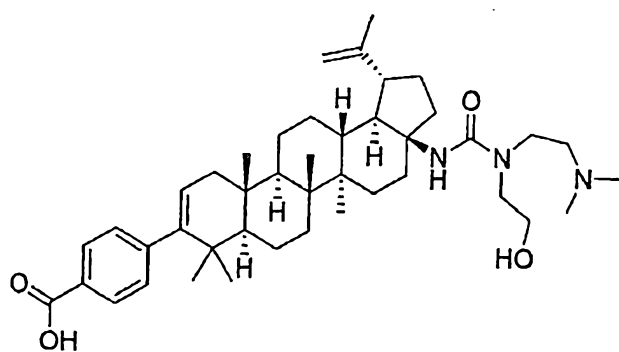
2. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 I。
3. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 II。
4. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 III。
5. 如請求項 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_1 為異丙烯基。
6. 如請求項 5 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為苯基。
7. 如請求項 6 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 $-COOR_2$ 。
8. 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 為 $-COOH$ 。
9. 如請求項 6 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A 為 $-H$ 。

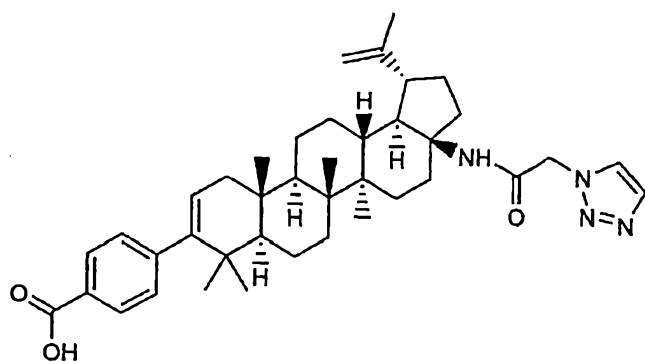
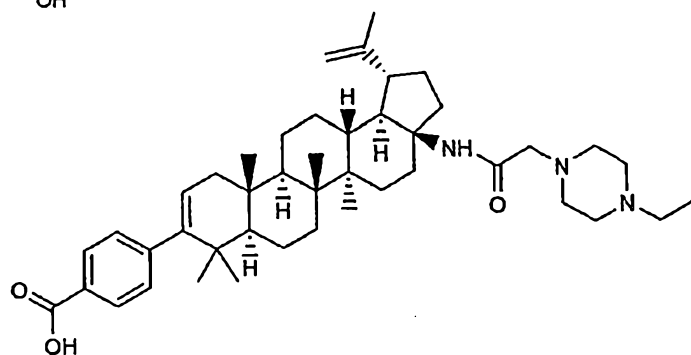
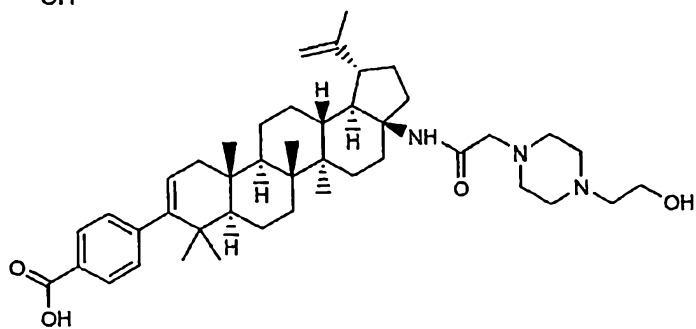
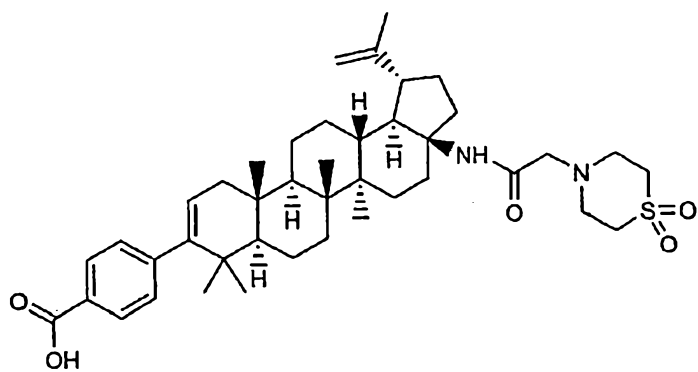
10. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_4 係選自以下之群： $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_1 及 $-COR_6$ 。
11. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_5 為 $-H$ 。
12. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_4 為 $-C_{1-6}$ 烷基- Q_1 。
13. 如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Q_1 為 $-NR_8R_9$ 。
14. 如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_4 為 $-COR_6$ 。
15. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

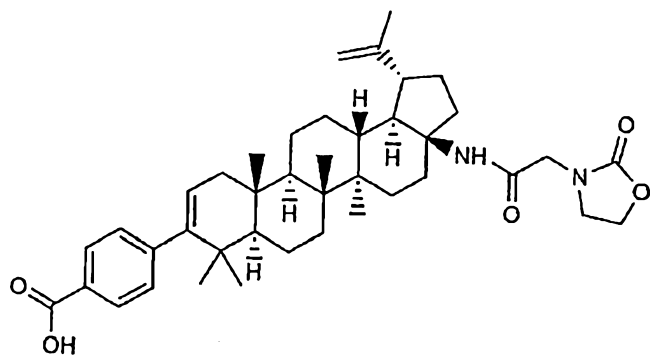
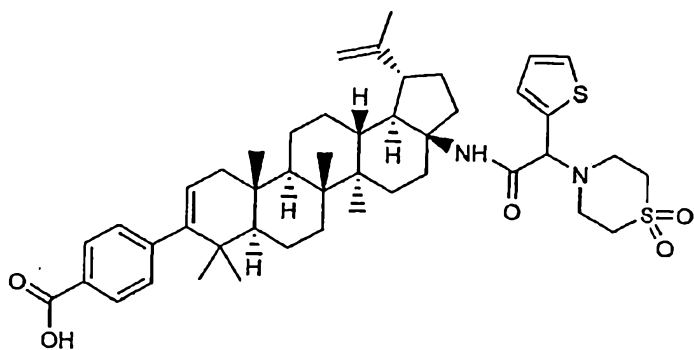
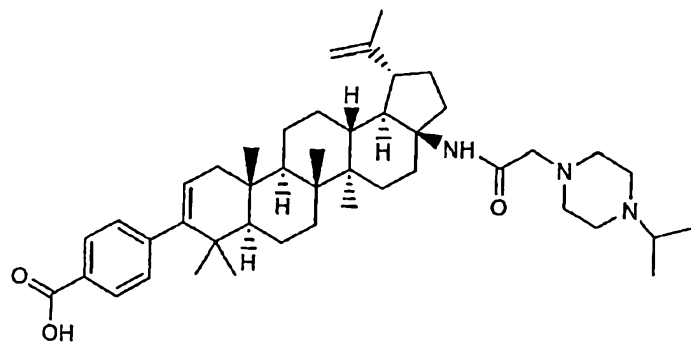
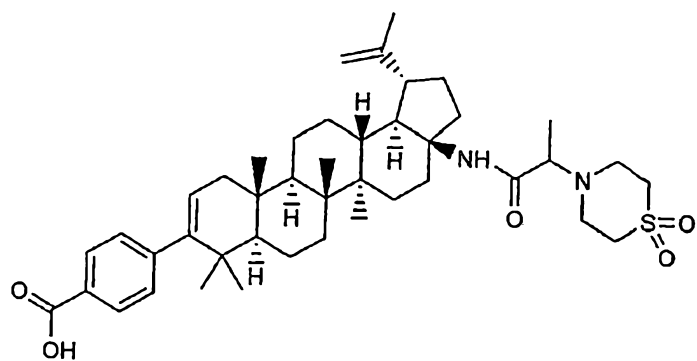


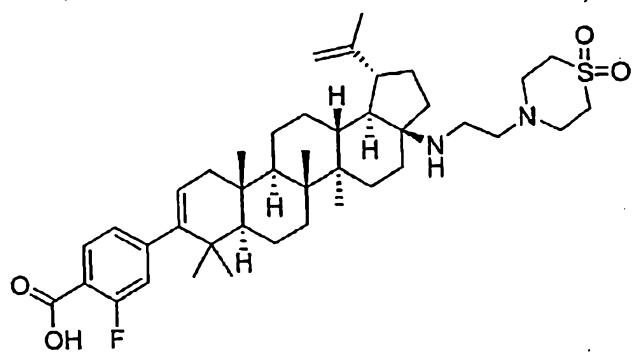
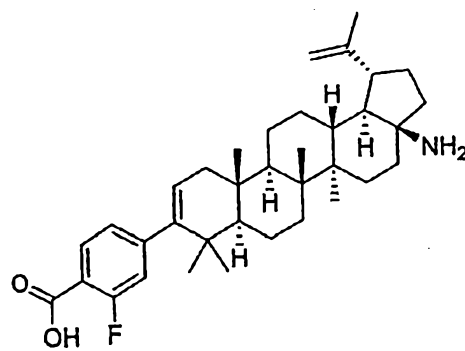
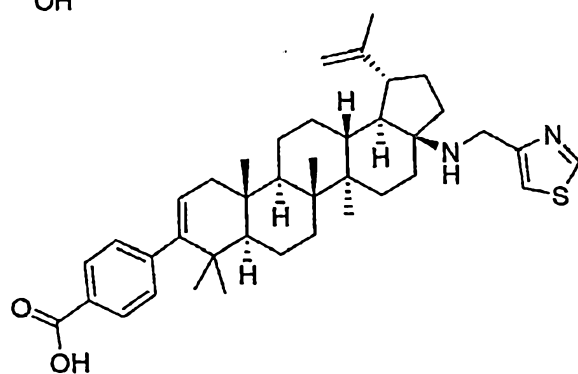
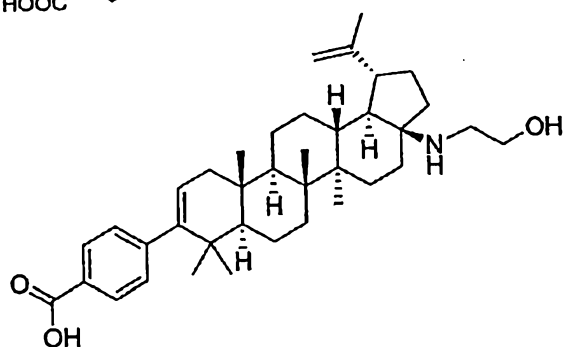
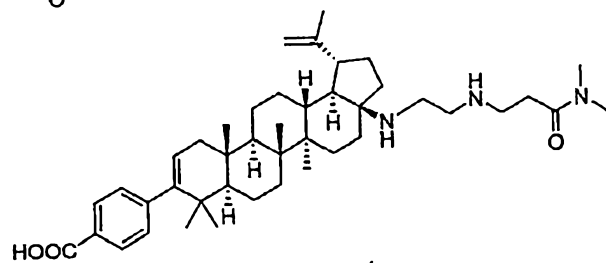
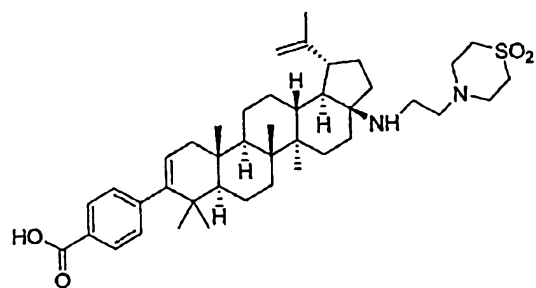




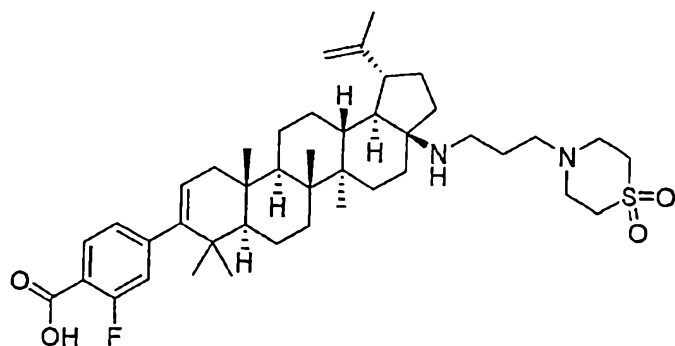






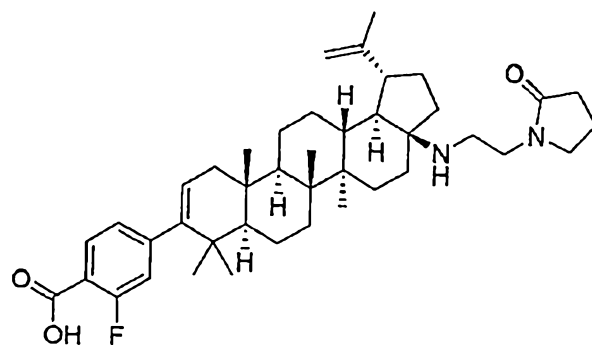
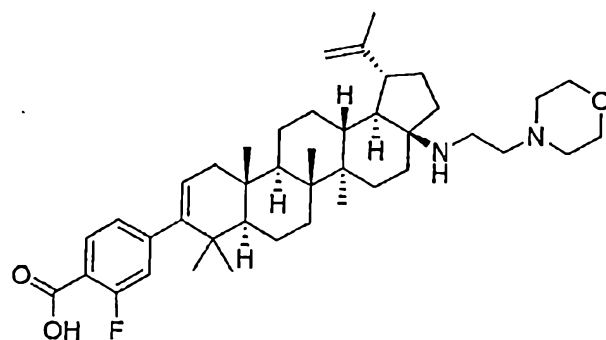
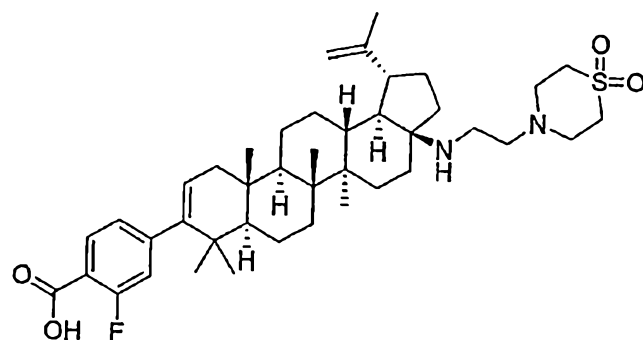


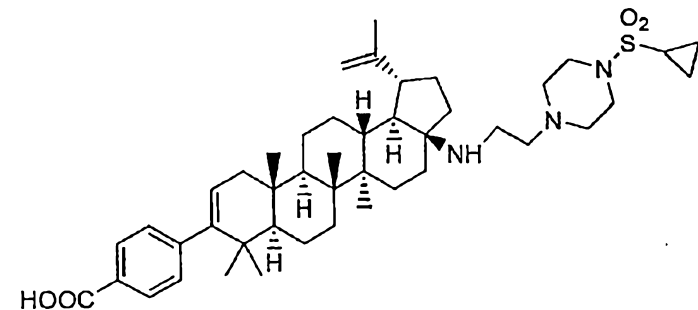
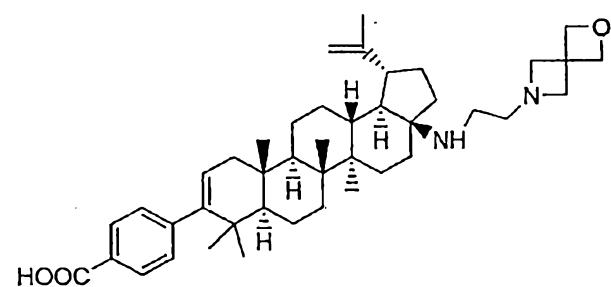
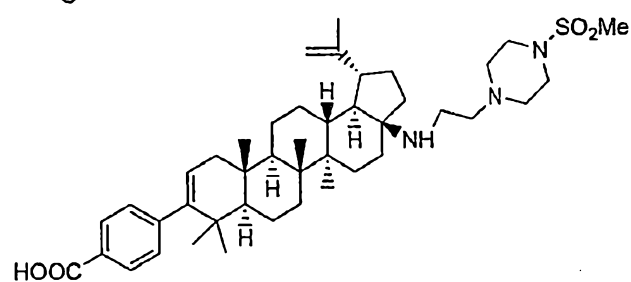
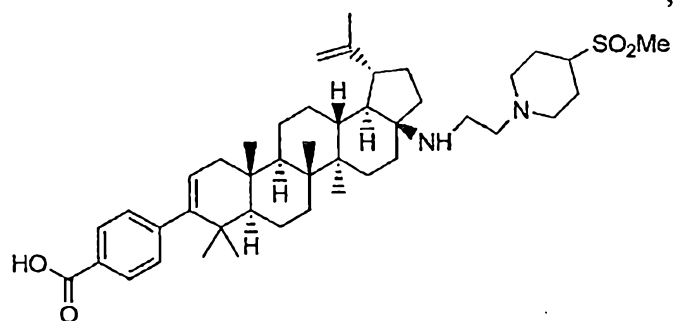
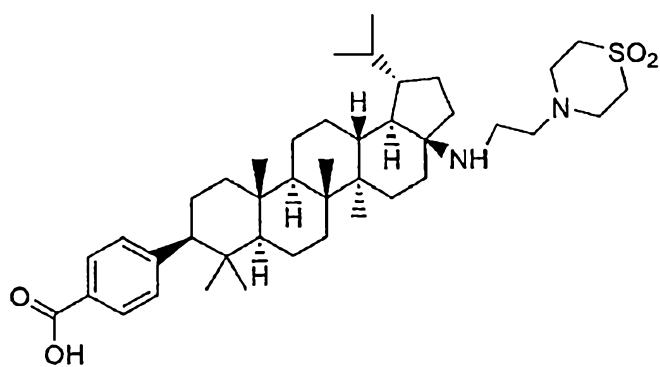
，及

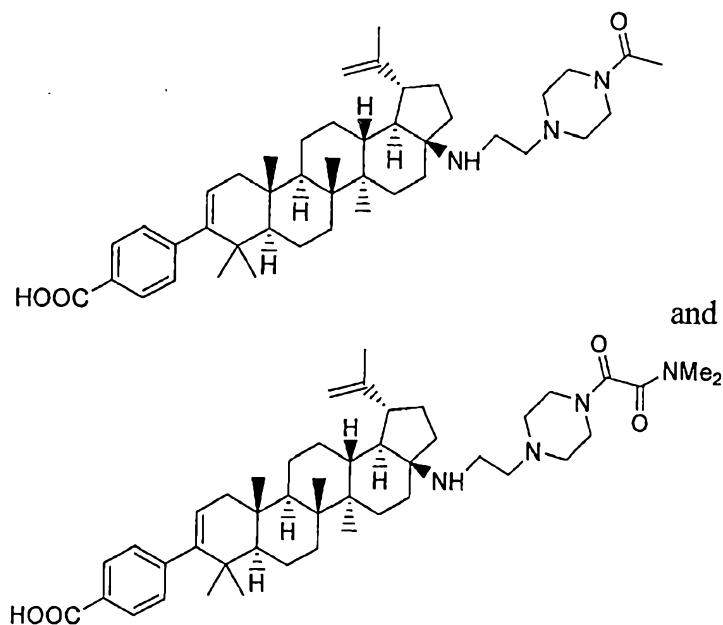


16. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

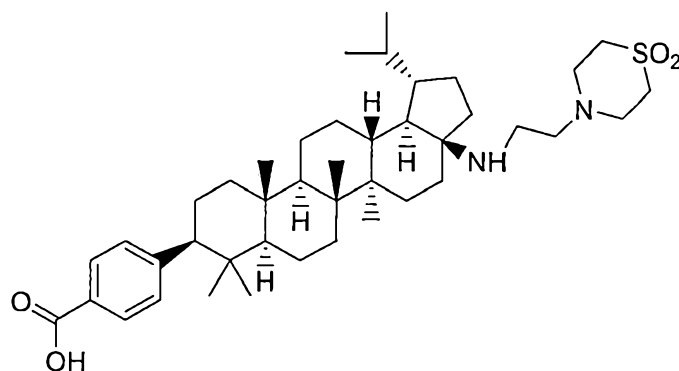
5







17. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係：



18. 一種醫藥組合物，其包含抗病毒有效量之一或多種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
19. 如請求項18之醫藥組合物，其適用於治療HIV感染，其另外包含抗病毒有效量之選自由以下組成之群的AIDS治療劑：(a) AIDS抗病毒劑；(b)抗感染劑；(c)免疫調節劑；及(d)另一種HIV進入抑制劑。

20. 一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療感染HIV病毒之哺乳動物的藥物。